

隣接するフタルイミド基により安定化したナイトレニウム
イオンの化学：求電子的窒素と炭素－炭素二重結合との反応

甲第43号

村 田 幸 輔

隣接するフタルイミド基により安定化したナイトレニウム
イオンの化学：求電子的窒素と炭素－炭素二重結合との反応

村 田 幸 輔

目次

緒言1
総論の部	
第一章 これまでの nitrenium ion と C-C 二重結合との反応	
第一節 Gassman 及び竹内等の研究3
第二節 <i>N</i> -Methoxyamide 類と C-C 二重結合との反応4
第二章 Styrene 類および <i>N</i> -acetaminophthalimide と PIFA による分子間反応5
第一節 原料合成5
第二節 PIFA による styrene 類と <i>N</i> -acetaminophthalimide との反応6
第三章 成績体の構造決定と反応機構	
第一節 加水分解反応と反応機構の考察9
第二節 HPLC 用標準物質の合成12
第三節 本分子間反応の HPLC による検討14
第四章 結論17
第五章 分子内に二重結合をもつ <i>N</i> -acylaminophthalimide 類の PIFA による分子内 閉環反応	
第一節 分子内に二重結合をもつ <i>N</i> -acylaminophthalimide 類の合成18
第二節 種々の Olefine 類から分子内閉環反応による Lactam 類の合成と 反応条件検討20
第三節 種々の Lactam 類の合成21
第四節 反応機構の考察23
第五節 保護基の除去24
第六章 結論27
第七章 <i>N</i> -Phenylaminophthalimide 類と PIFA を用いる quinone-imine 類の合成	
第一節 <i>N</i> -Phenylaminophthalimide 類の合成29
第二節 <i>N</i> -Phenylaminophthalimide 類と PIFA との反応30
第八章 結論31
実験の部	
一般事項32
第二章に関する実験32
第一節に関する実験32
第二節に関する実験33

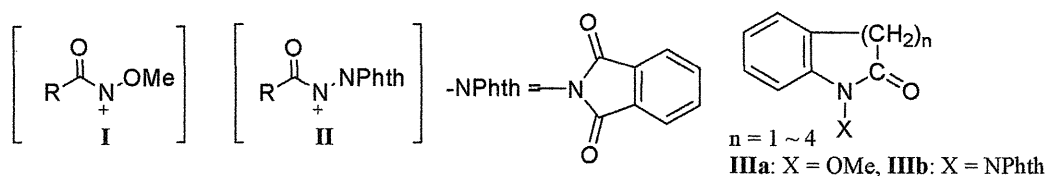
第三章に関する実験38
第一節に関する実験38
第二節に関する実験41
第五章に関する実験42
第二節に関する実験47
第三節および第四節に関する実験48
第五節に関する実験54
第七章に関する実験55
第一節に関する実験55
第二節に関する実験59
 文献	63
 謝辞	66

緒言

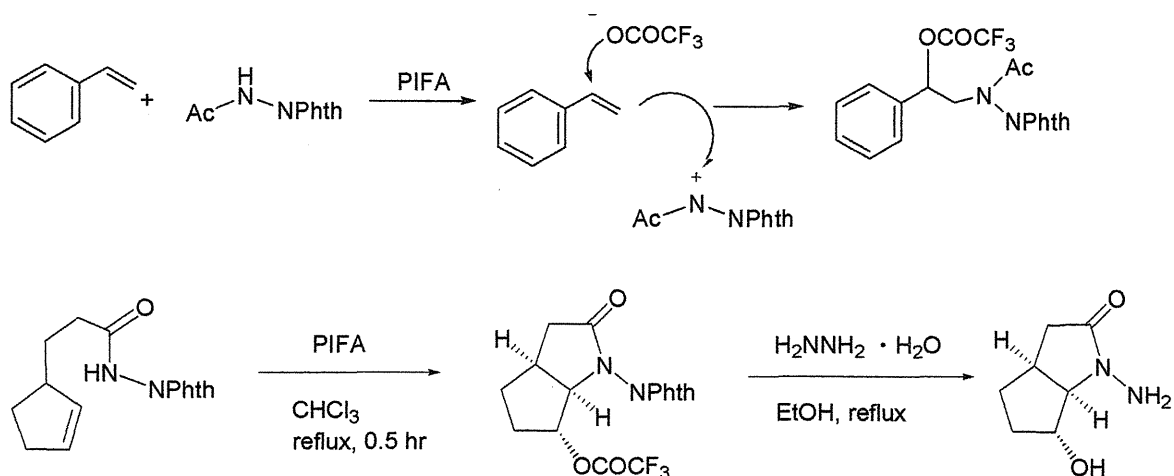
窒素原子は三価で非共有電子対を持つため求核反応をおこなうことは良く知られている。一方、nitrenium ion は二価でプラスの charge を持つため、一般とは反対の求電子反応をおこない、普通の窒素とは逆の反応性を示す興味ある化学種であり、種々の反応の開発が待たれている。



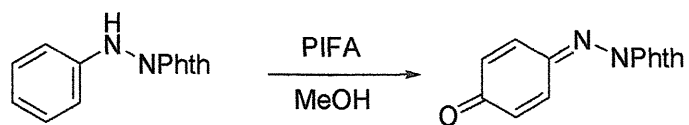
電子不足窒素である nitrenium ion の化学は Gassmann らの研究¹⁾ に始まり、現在もかなりの研究が報告されている。²⁾ しかしながら、反応を成功させるには nitrenium ion を安定化させ、反応できるようにその寿命を延ばすことが必要である。当研究室では、これまでに *N*-methoxyamide 類より *N*-methoxy-*N*-acylnitrenium ion の発生に成功し *N*-methoxy 基の効果により ion を安定化させ種々の新しい求電子反応を開発してきた。³⁾ さらに、N-O 結合を N-N 結合に置き換えて electron deficient nitrogen (nitrenium ion) に関するいくつかの研究を行ってきた。⁴⁾



今回、*N*-acylaminophthalimide 類と phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) との反応から *N*-phthalimido-*N*-acylnitrenium ion を発生させ、炭素-炭素二重結合との反応を検討し、興味ある分子間および分子内反応を開発した。



さらに *N*-phenylaminophthalimide 類と PIFA により発生する nitrenium ion を用いる quinone-imine 類の合成を加えて本論文をまとめた。

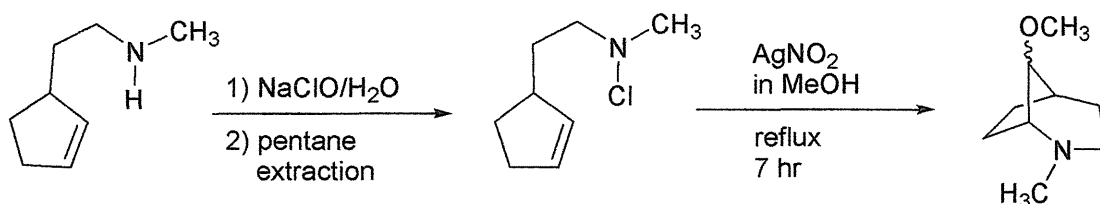


総論の部

第一章 これまでの nitrenium ion と C=C 二重結合との反応

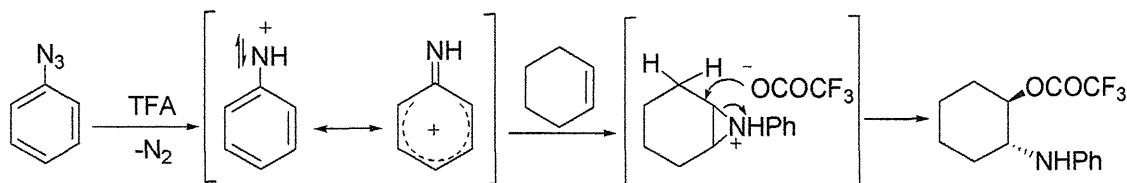
第一節 Gassman 及び竹内等の研究

Nitrenium ion と C=C 二重結合との反応はこれまで数多くは行われていない。古くは Gassman らが 2-(cyclopent-2-enylethyl)methylamine を *N*-クロル化し、次いで MeOH 中銀イオンの存在下 reflux すると塩素が Cl^- として抜け、nitrenium ion が発生し、分子内の二重結合と反応し、閉環した化合物 8-methoxy-2-methyl-2-azabicyclo[3.2.1]octane を与えると報告した (Scheme 1)。¹⁾ これが二重結合と nitrenium ion との最初の反応である。



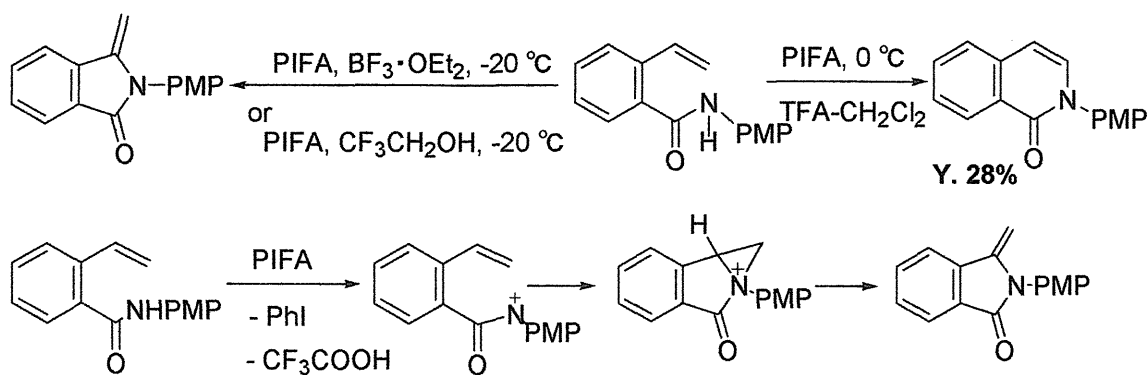
Scheme 1

その後、竹内らは trifluoroacetic acid (TFA) 中 phenyl azide から発生する phenylnitrenium ion と二重結合との分子間反応を検討し、aziridinium 中間体を経て反応が進行していると報告した (Scheme 2)。⁵⁾



Scheme 2

更に、最近では S. Serna 等は二重結合と *N*-*p*-methoxyphenylamide との分子内閉環反応を検討し、aziridinium 中間体を経て反応が進行していると報告している (Scheme 3)。⁶⁾



Scheme 3

第二節 分子内に二重結合をもつ *N*-acylaminophthalimide 類の反応

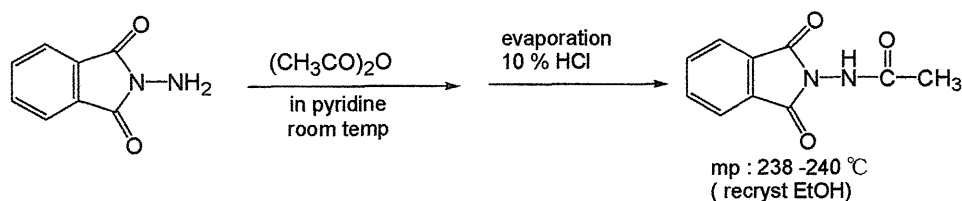
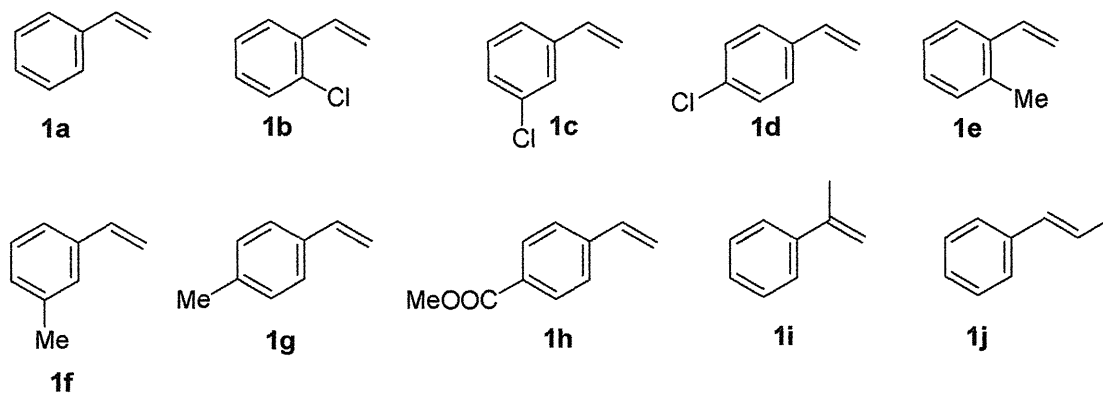
当研究室では電子不足窒素の発生に二、三の方法を用いてきたが、最近では phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) [$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$] (PIFA)を用いる方法を用いている。PIFA は近年各方面で使用されているが、その理由は次のように考えられる。⁷⁾ PIFA は毒性が少なく、容易に入手でき、取り扱いが簡単であり、更に環境（大量使用の産業での廃棄などの問題）に対して損害を与えない。

第二章 Styrene 類および *N*-acetaminophthalimide と PIFA による分子間反応

まず初めに著者は *N*-acetaminophthalimide と二重結合との分子間反応を検討することにした。それ等の原料合成について以下に述べる。

第一節 原料合成

二重結合と nitrenium ion との分子間反応を検討するにあたり、二重結合を持つ化合物として styrene 類(1)を、nitrenium ion precursor として *N*-acetaminophthalimide(2)を選び反応を検討することにした。*N*-Acetaminophthalimide は市販の *N*-aminophthalimide を常法により acetyl 化して合成した (Scheme 4)。Styrene 類 1a-1j (Fig. 1) は市販品を用時蒸留したものを使用した。また、1h は対応する市販品のカルボン酸を Et₂O 中 CH₂N₂ にてエステル化し、使用した。



第二節 PIFA による styrene 類と *N*-acetaminophthalimide との反応

PIFA による styrene 類と *N*-acetaminophthalimide との反応は styrene が低沸点なので 2-chlorostyrene (**1b**) を用いて検討した結果、CHCl₃ 中 30 min の reflux で収率良く窒素と酸素原子を同時に二重結合に付加した **3b** が得られた (Table 1, entry 5)。

Table 1 PIFAによる*N*-acetaminophthalimideと2-chlorostyreneとの反応の条件検討

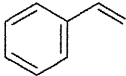
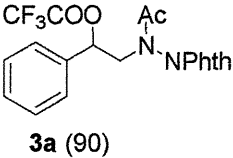
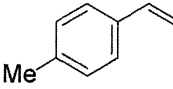
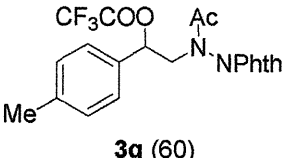
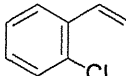
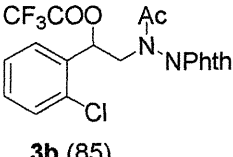
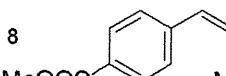
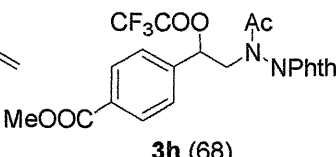
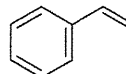
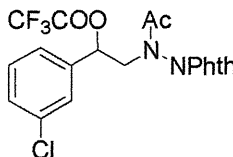
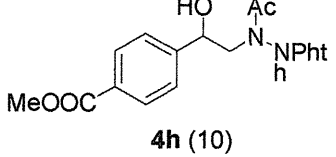
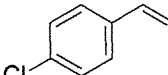
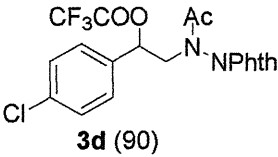
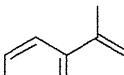
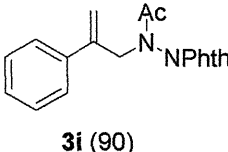
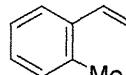
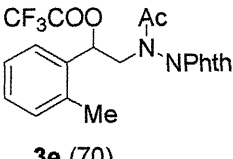
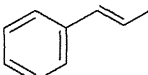
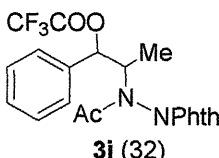
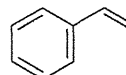
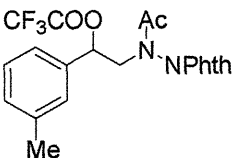
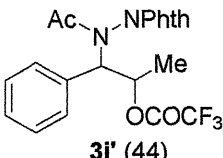
C=Cc1ccccc1Cl (**1b**) + CC(=O)Nc1ccc2c(c1)C(=O)Nc3ccccc23 (**2**) $\xrightarrow[\text{CHCl}_3]{\text{PIFA}}$ CC(=O)Nc1ccc2c(c1)C(=O)NCC(C(=O)OC(F)(F)F)c3ccccc3Cl (**3b**)

entry	AcNHNPht (mmol)	1b (eq)	PIFA (eq)	temp	time (min)	3b (yield, %)
1	0.49	3.0	3.0	reflux	30	89
2	0.49	1.0	3.0	reflux	30	64
3	0.49	1.1	1.2	reflux	30	51
4	0.49	1.1	1.2	reflux	30	57
5	0.79 ^{a)}	1.0	1.2	reflux	30	84

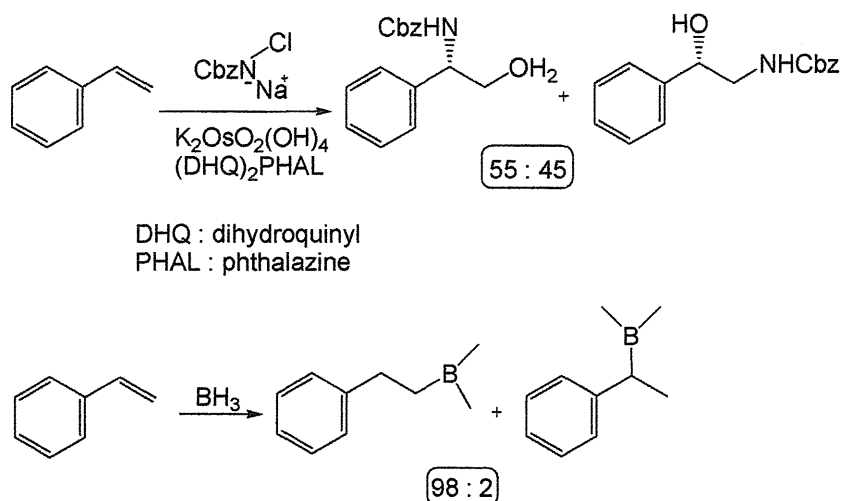
a) 1.1 eq to **1b**.

他の原料についても同様な反応を行った。結果を Table 2 に示す。

Table 2 PIFAによる*N*-acetaminophthalimideとstyrene類との反応

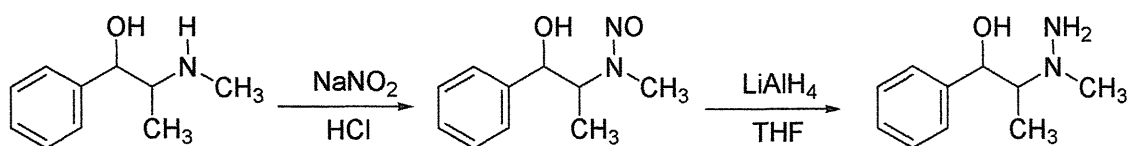
entry	starting compd	product (yield, %)	entry	starting compd	product (yield, %)
1			7		
2			8		
3					
4			9		
5			10		
6					

本来 nitrenium ion の攻撃出来る炭素は α 及び β の 2 種類あるので 2 種の product の生成が考えられる。しかし、実際は benzyl 位に窒素の入った regioisomer (位置異性体) は得られなかった。少量の異性体の存在は見逃す可能性があるので、products の HPLC を用いて検索することにした。その為には 2 種の regioisomers を標準サンプルとして入手することが必要である。幸運にも **3a** を酸性条件下加水分解すると、**4a** (68%) とその regioisomer **4a'** (22%) が得られた (後出)。化合物 **4a'** を trifluoroacetyl 化し、本反応では得られないもう一方の regioisomer の標品を得た。加水分解中間体は **IV** (Scheme 7) と推定され、同時に、本反応は aziridinium 中間体⁸⁾を経ることなく、**II** (R=Me, p. 1 緒言参照) は β -炭素を攻撃し、次いで trifluoroacetoxy anion が α -炭素と反応したものと推定される。反応は位置選択的に進行し、Sharpless の aminohydroxylation⁹⁾ や hydroboration¹⁰⁾ の位置選択性と比較して興味深い (Scheme 5)。



Scheme 5

なお、これまでの hydroxyhydrazine 類の合成¹¹⁾は通常、下記のように aminohydroxy 化合物を原料としてニトロソ化後、 LiAlH_4 で還元して合成されているが、原料となる aminohydroxy 化合物を得るのも容易でないので、本法は隣接する炭素原子に酸素官能基とヒドラジド基を一挙に導入できるので有用な場合があると思われる (Scheme 6)。



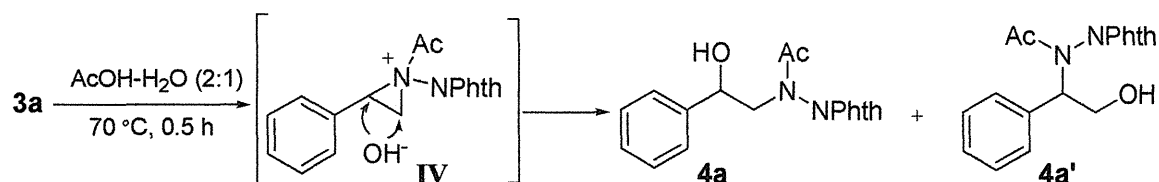
Scheme 6

第三章 成績体の構造決定と反応機構

第一節 加水分解反応と反応機構の考察

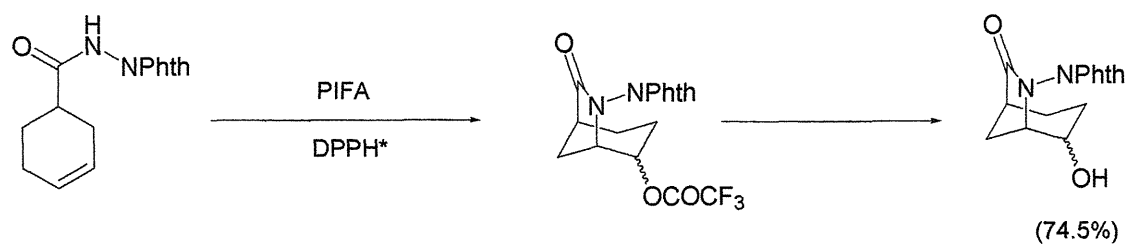
分子間反応成績体は分子内に trifluoroacetyl 基と phthaloyl 基を持つので、目的に応じてそれ等の基を除去することが必要である。まず始めに trifluoroacetyl 基の除去を試みた。一般に、trifluoroacetyl 基の除去に用いられる方法である NaHCO_3 などを使用する弱アルカリ性条件下においては、反応後、有機溶媒で抽出した際、有機層に目的としていた化合物がほとんど抽出されず、水層のほうに有機物が残ってしまった。このことは、trifluoroacetyl 基のエステル結合の加水分解だけではなく amide 基の加水分解や phthaloyl 基の imide 基までも加水分解されてしまった為と思われる。本反応においても同様なことが観察されたので、著者は弱酸性下での trifluoroacetyl 基の加水分解 ($\text{AcOH} : \text{H}_2\text{O} = 2 : 1$, 70°C) を応用することにした。その結果、大変興味ある知見を得ることができた。

化合物 **3a** は benzyl 位に酸素原子を持つ純粋な化合物と思われたが、加水分解後の産物を精査すると **3a** 由来の **4a** (68%)とその regioisomer **4a'** (22%)が得られた。更に **3d**, **3g** からも対応する **4d** (63%), **4d'** (11%) 及び **4g** (61%), **4g'** (29%) がそれぞれ得られた (Table 3)。これらの知見は単品である原料から2種類の成績体が得られたことを示し、加水分解反応中間体として aziridinium 中間体 **IV** の存在を示唆するものと考えられる (Scheme 7)。

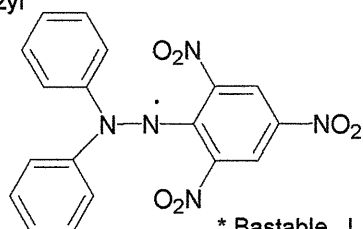


Scheme 7

更に、この事実を基に本来の分子間反応の機構を考察した。この分子間反応がラジカル反応ではないことは、既にラジカルスカベンジャーである *N,N*-diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) を用いての分子内反応から証明されているので (Scheme 8、後出)、本反応は *N* ラジカル中間体ではなく、nitrenium ion を発生後、C-C 二重結合と分子間反応すると同時に、PIFA 由来の TFA が求核反応したものと考えられる。即ち、本分子間反応は aziridinium 中間体を経ることなく、nitrenium ion が β -炭素を攻撃して出来た benzyl 位の cation を trifluoroacetoxy anion が素早く trap したのと考えられる。



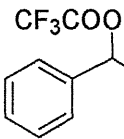
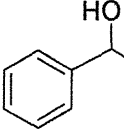
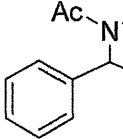
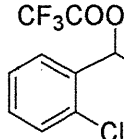
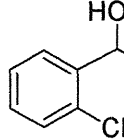
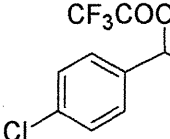
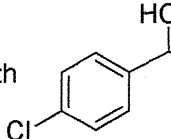
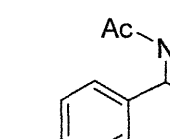
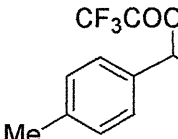
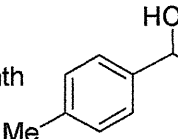
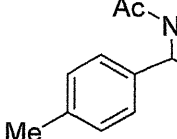
DPPH = *N,N*-diphenylpicrylhydrazyl



* Bastable, J. W.; Hobson, J. D.; Riddell, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2205.

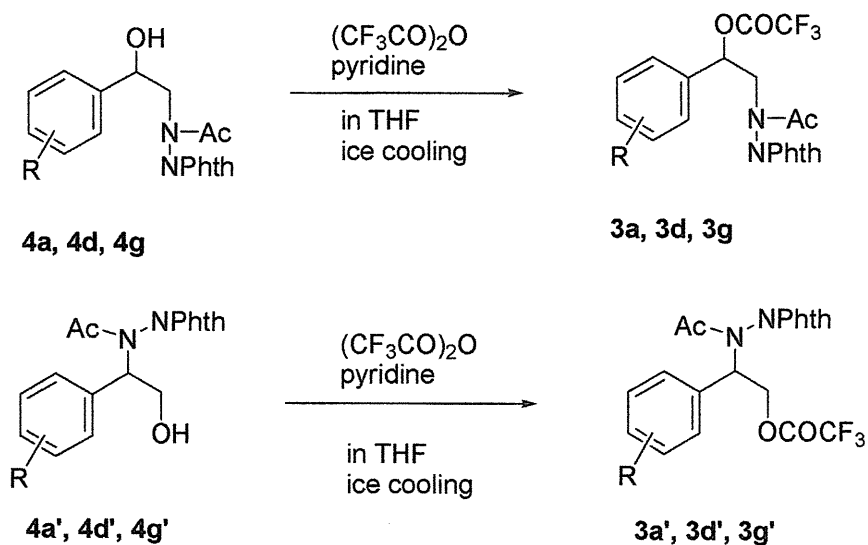
Scheme 8

Table 3 Trifluoroacetyl体の酸性条件下での加水分解

entry	starting compd	product (yield, %) major compd	product (yield, %) minor compd
1	 3a	 4a (68)	 4a' (22)
2	 3b	 4b (95)	
3	 3d	 4d (63)	 4d' (11)
4	 3g	 4g (61)	 4g' (29)


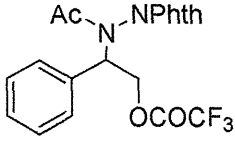
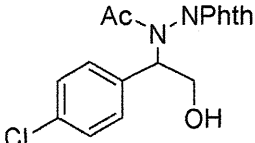
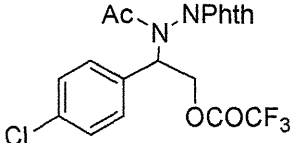
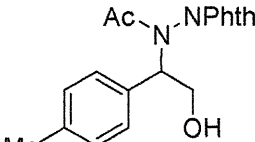
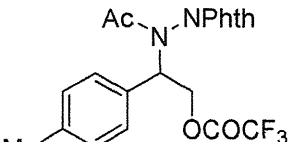
第二節 HPLC 用標準物質の合成

Table 3 に示したように、**3a**, **3d**, **3g**, を酸性条件下加水分解し（実験の部参照）major 及び minor の二つの regioisomer を得た。それ等を氷冷下 THF 中、pyridine、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を用い、対応するの trifluoroacetyl 体を得ることが出来た (Scheme 9)。本反応では得られなかった片方の regioisomer の合成結果を Table 4 に示す。



Scheme 9

Table 4 OH体のtrifluoroacetyl化

entry	starting compd	product (yield, %)
1	 <p>4a'</p>	 <p>3a' (84)</p>
2	 <p>4d'</p>	 <p>3d' (95)</p>
3	 <p>4g'</p>	 <p>3g' (93)</p>

第三節 本分子間反応の HPLC による検討

第二節で述べた通り、product の加水分解に続いての trifluoroacetyl 化により product として考えられる二種の regioisomers を標品として得ることが出来た。HPLC を用い反応溶液と標品を co-injection(Shimpak C18 reverse phase column 使用、溶媒 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (75 : 25)、流速 0.3 mL/min、波長 $\lambda = 254$ nm)の結果から、反応溶液中にはもう片方の regioisomer(benzyl 位へ窒素が攻撃した産物)が存在していないことが証明出来た。

1. Styrene 反応溶液中の反応生成物の HPLC による検討

化合物 **3a** 及びその regioisomer **3a'** が得られたので、これらを用いて HPLC により反応混合物の組成を検討した。

反応溶液の HPLC では **3a** の peak の次に小さな peak (retention time 20.23 min) が認められた。この peak が **3a'** の可能性があるので標品 **3a'** を co-injection した HPLC を下に示す (Fig. 2)。その結果小さな peak は何か不純物であり反応溶液中には **3a** のみで **3a'** が存在しないことが証明された。

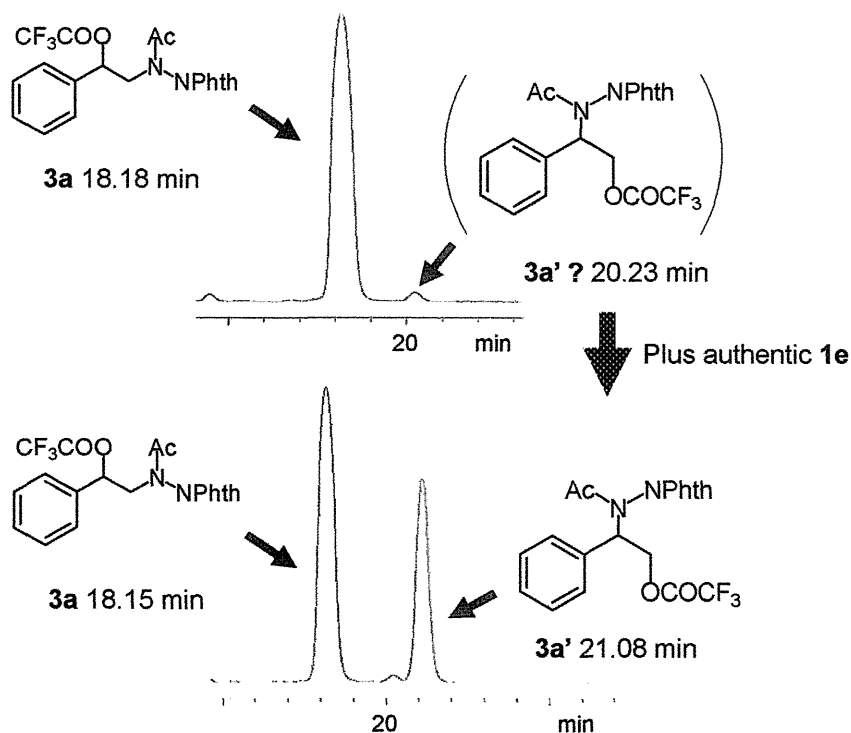


Fig 2

2. 2-Chlorostyrene 反応溶液中の反応生成物の HPLC による検討

次に、無置換 Styrene (**1a**) 以外の Styrene 類の反応生成物として 2-Chlorostyrene (**1b**) の反応溶液を HPLC にて検討したので、2-Chlorostyrene (**1b**) の反応溶液の HPLC の co-injection の結果を Fig. 3、Fig. 4 に示す。HPLC の base line では小さな peaks が沢山認められるが、**1b** と **2** の PIFA による反応の反応生成物 **3b** の収率が 85% であり、**3b** が主生成物であることを考慮にいと、**3b** の peak は retention time が 20.0 min の main peak であり、反応溶液中の位置異性体の peak は retention time が 22.3 min の peak と思われる。化合物 **3b** の regioisomer **3b'** を co-injection (Shimpak C18 reverse phase column 使用、溶媒 CH₃CN-H₂O (75 : 25)、流速 0.3 mL/min、波長 λ = 220 nm) することでこの peak が **3b'** 由来でないことを確かめることができた。

Fig. 3

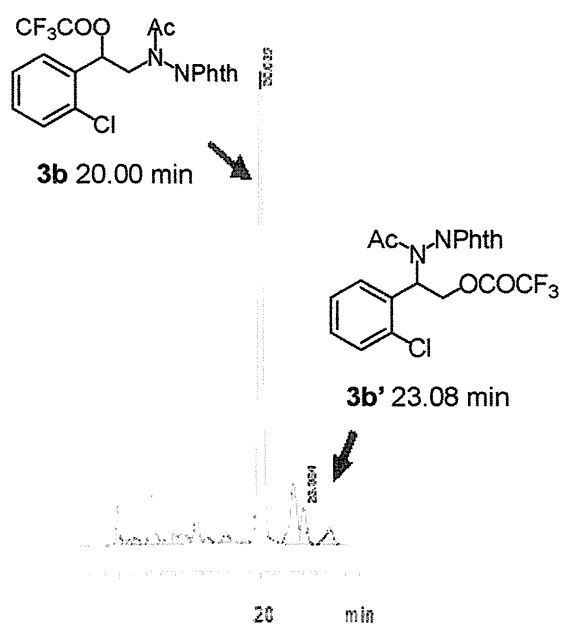
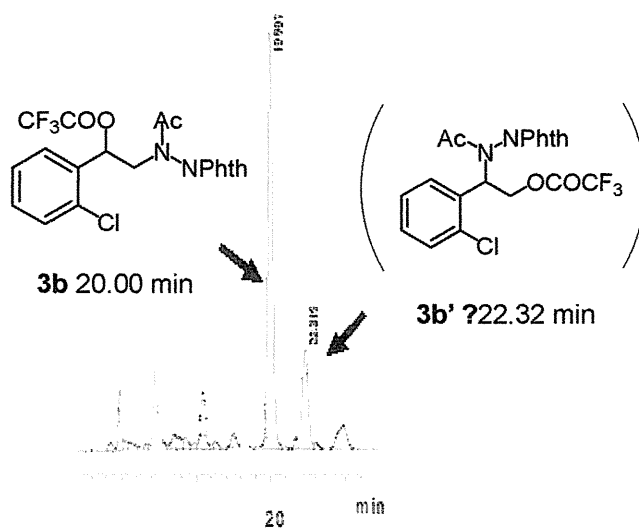
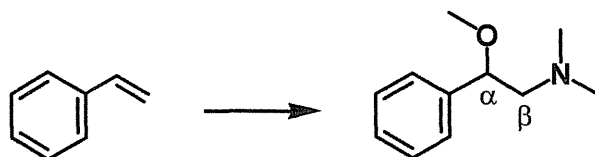


Fig. 4

即ち、側鎖に置換基を持たない styrene 類の場合は極めて位置選択的反応が進行し単一生成物を与えたことが証明された。

第四章 結論

1. Styrene類の*N*-acetaminophthalimide及びPIFAとの反応では位置選択的に反応が進行し、 α -位に酸素、 β -位に窒素が導入されたproductが得られた。



2. 上記化合物の位置異性体 (α -位に窒素、 β -位に酸素) を合成し、HPLCを用いて productが単一の上記化合物であることを証明した。
3. 上記反応は、中間体が電子不足窒素であるnitrenium ion (radicalやaziridinium ionではない) を経由することを反応機構から推察した。

第五章 分子内に二重結合をもつ *N*-acylaminophthalimide 類の

PIFA による分子内閉環反応

Styrene 類、*N*-acetaminophthalimide 及び PIFA により位置選択的な分子間反応が進行することがわかったので、分子内に二重結合をもつ *N*-acylaminophthalimide 類と PIFA を用いる分子内閉環反応によるラクタム類の合成を検討することにした。

第一節 分子内に二重結合をもつ *N*-acylaminophthalimide 類の合成

原料となる分子内に二重結合を持つ *N*-acylaminophthalimide 類(5a-5j)は、次のように合成した。

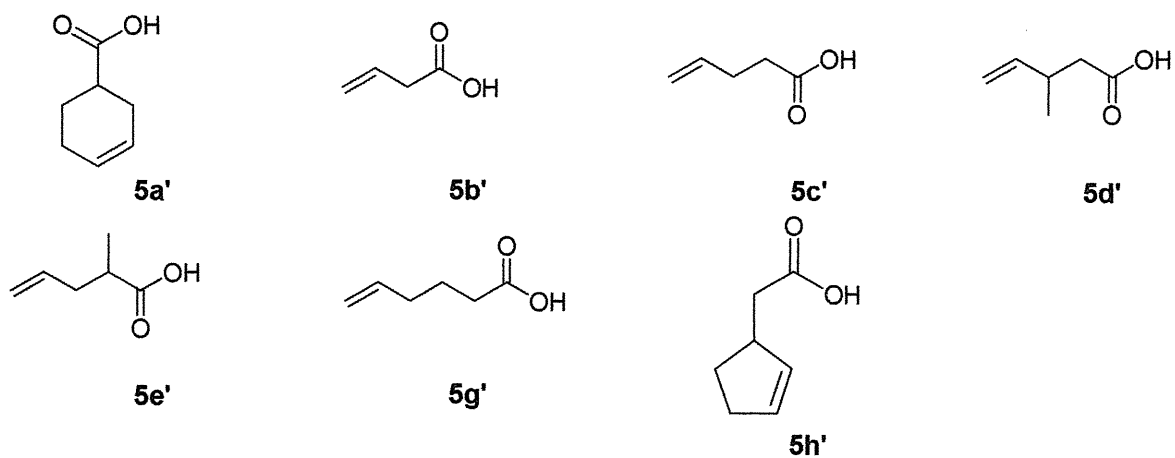


Fig 5

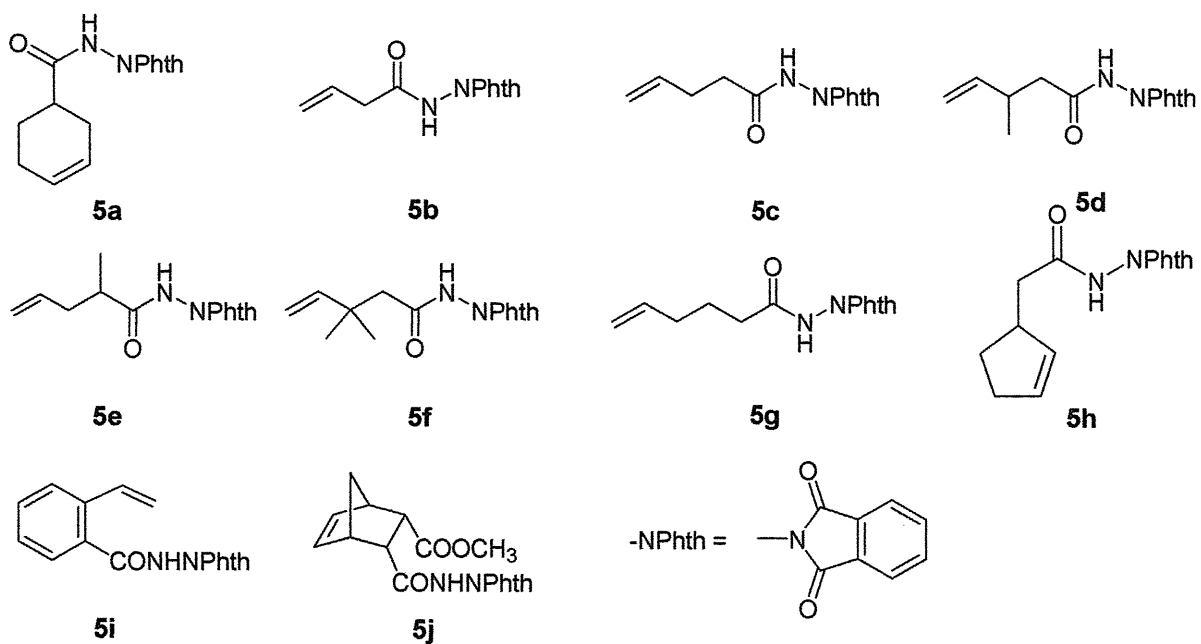
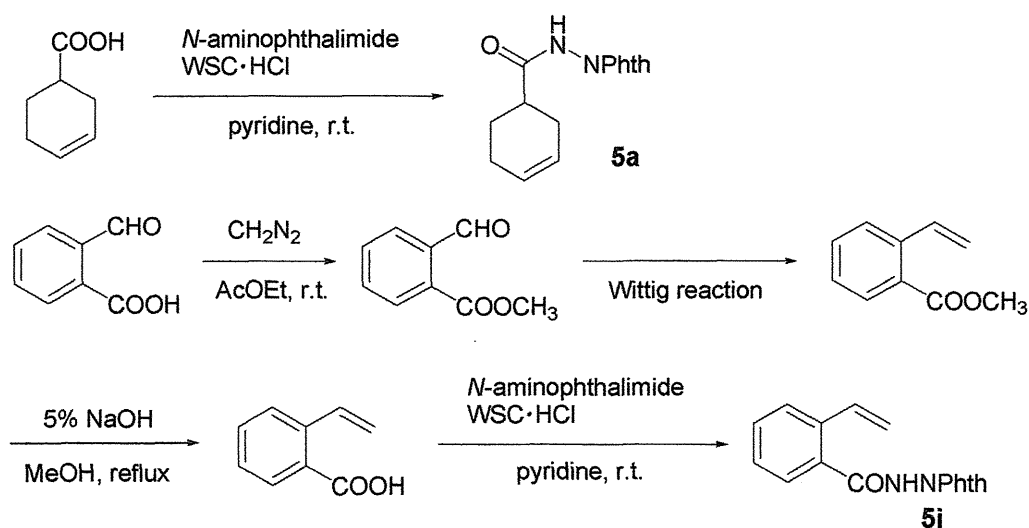


Fig 5'

カルボン酸類 (Fig 5) を pyridine に溶かし、1.3 eq の 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, hydrochloride (WSC・HCl) と 0.95 eq の *N*-aminophthalimide を加えた。化合物 **5a**~**5e** 及び **5g**, **5h** の原料は市販のカルボン酸 (Fig 5) を用いた。化合物 **5f** は、3,3-dimethyl-pent-4-enoic acid methyl ester を MeOH 中、5% NaOH で加水分解することによりカルボン酸を得た。化合物 **5i** に関しては phthalaldehydic acid を diazomethane でメチルエステル化した後、アルデヒドを Wittig 反応により二重結合に変換した。更に、MeOH 中、5% NaOH でメチルエステルを加水分解してカルボン酸を得た (Scheme 10)。化合物 **5j** は、*cis*-5-norbornene-*endo*-2,3-dicarboxylic anhydride をモノメチルエステル化することによりカルボン酸を得た。詳細は実験の部を参照のこと。



第二節 種々の Olefine 類から分子内閉環反応による Lactam 類合成と反応条件の検討

始めに分子内閉環反応の反応条件の検討の為に *N*-phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (**5a**)を標準物質として PIFA を用いて種々の条件下、分子内閉環反応を検討した(Table 5)。

Table 5 *N*-Phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamideによる反応条件の検討

5a $\xrightarrow[\text{Solvent 5 mL}]{\text{PIFA}}$ **6a**

entry	PIFA	solvent	reaction temp.	time	6a yield
1	1.1 eq	CHCl ₃	room temp.	4 hr	89.1%
2	1.3 eq	CHCl ₃	reflux	30 min	96.6%
3	1.3 eq	CH ₂ Cl ₂	reflux	30 min	96.6%
4	1.3 eq	CH ₂ ClCH ₂ Cl	reflux	30 min	88.2%
5	1.3 eq	CH ₃ CN	reflux	30 min	19.3%
6	1.3 eq	TFA	room temp.	10 min	many spots
7	1.3 eq	CF ₃ CH ₂ OH	room temp.	24 hr	many spots
8	1.3 eq	HFIP	room temp.	1 hr	many spots

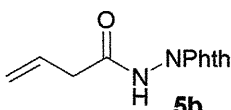
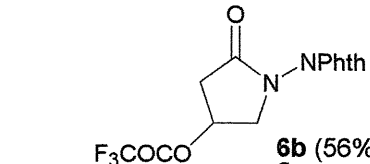
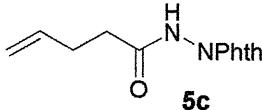
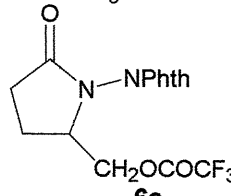
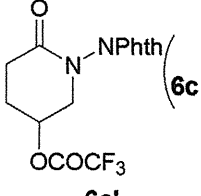
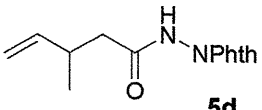
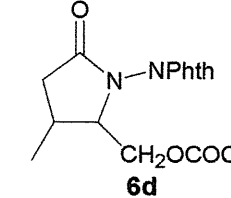
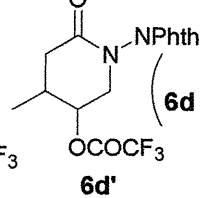
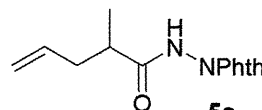
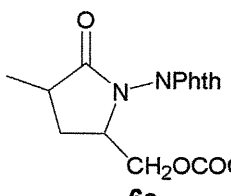
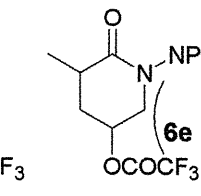
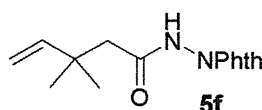
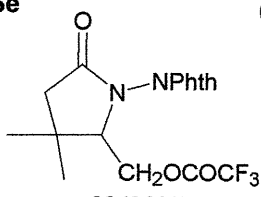
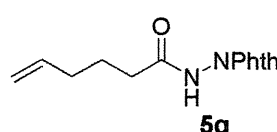
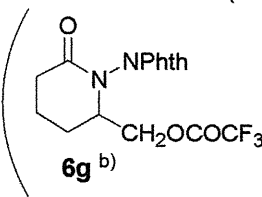
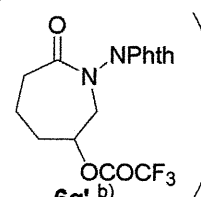
CHCl₃ 中、PIFA を 1.1 eq 用いて室温で反応を行うと 4.0 h で反応が終了した。そこで、PIFA を 1.3 eq 用いて CHCl₃ 中で reflux したところ 30 min で反応が終了し、目的とする閉環体 **6a** を 96.6% (endo : exo = 2 : 1) の収率で得ることが出来た。また、CH₂Cl₂ 及び CH₂ClCH₂Cl 中で同様に反応させると、CHCl₃ を用いた場合とほぼ同等の収率を得ることが出来た。CH₃CN 中で行うと reflux 30 min で原料 **5a** がなくなり反応が終了したが、**6a** は 19.3% しか得ることが出来なかった。さらに、TFA 中、室温で反応を行うと、反応時間は 10 min と短縮されたが、TLC 上で多くの spots が現れ、満足する結果を得ることは出来なかった。また、CF₃CH₂OH や HFIP のアルコール系の溶媒を用いると、TFA と同様に TLC 上で多くの spots を示した。さらに、アルコール系の溶媒(CF₃CH₂OH、HFIP)で行うと目的とする trifluoroacetyl 体以外に、副生成物として溶媒が反応した化合物が得られた。この結果、CHCl₃ 中、PIFA 1.3 eq と reflux する方法がもっとも最適な反応条件であると考え、種々の化合物を用いて本反応条件下、分子内閉環反応を行った。更に *N*-methoxy 体である

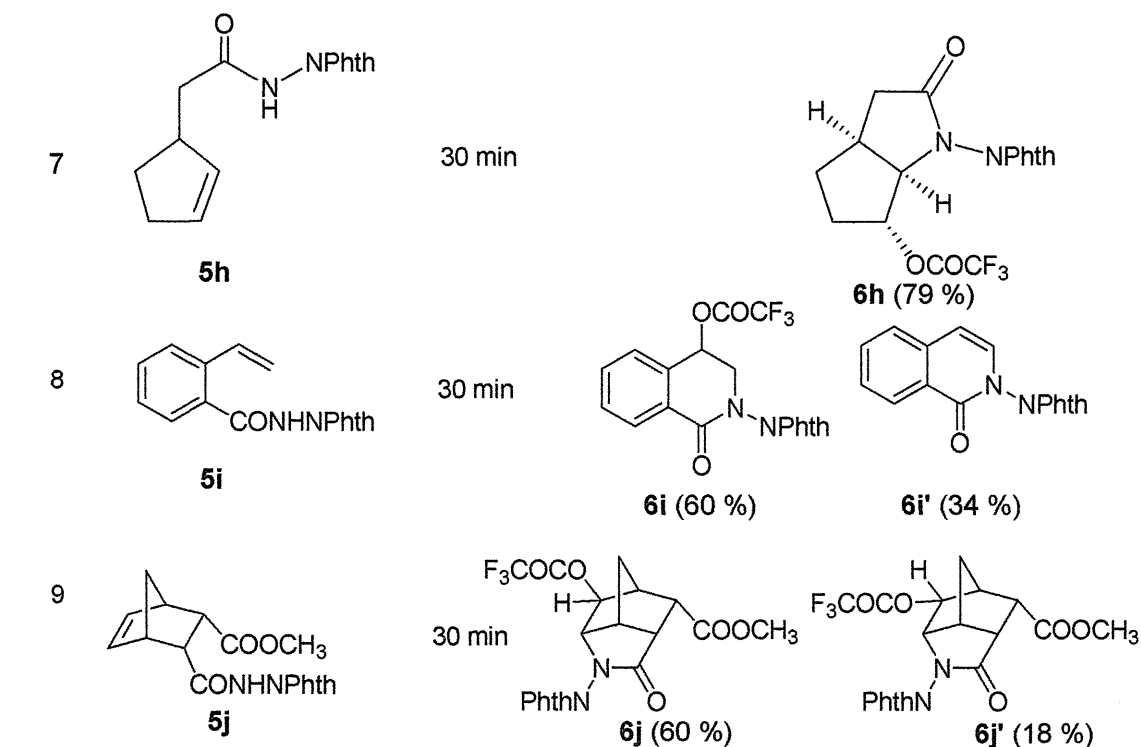
N-methoxy(cyclohex-3-ene)carboxamide を CHCl_3 中、PIFA を用いる反応を試みたが TLC 上で多くの spots を示し、満足する結果を得ることが出来なかった。

第三節 種々の Lactam 類の合成

第二節で述べた反応条件を用いて閉環反応を行った。結果を Table 6 に示す。

Table 6 種々の化合物による分子内閉環反応

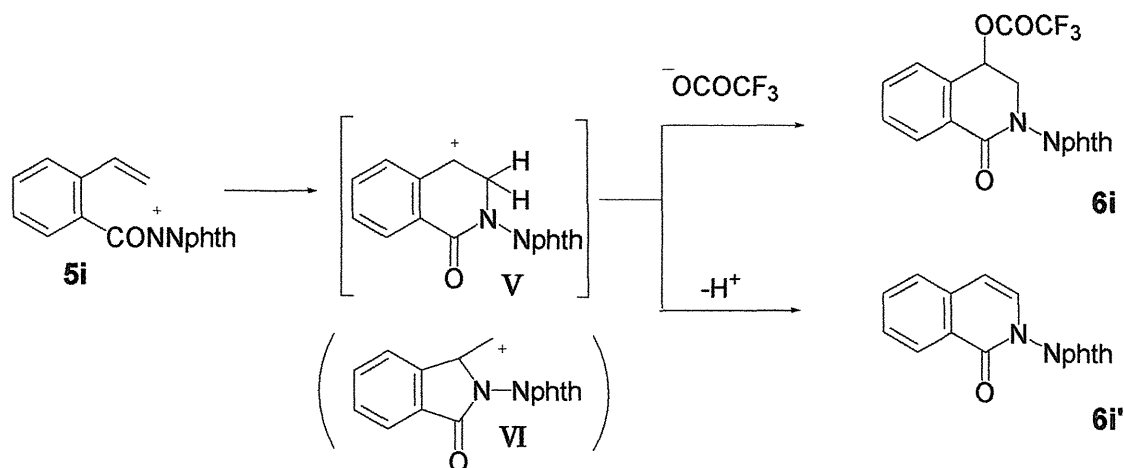
entry	starting material	time	product (yield, %)
1	 5b	60 min	 6b (56%)
2	 5c	30 min	 6c  6c' (92 % 6c : 6c' = 3 : 1)
3	 5d	30 min	 6d  6d' (93 % 6d : 6d' = 9 : 1)
4	 5e	30 min	 6e  6e' (90 % 6e : 6e' = 9 : 1)
5	 5f	30 min	 6f (98%)
6	 5g	24 hr ^a	 6g ^{b)}  6g' ^{b)}



^a At room temperature. ^b 収率は加水分解後、OH体として求める。

反応部位によって 4 員環又は 5 員環の合成が考えられるが、4 員環は合成されず、5 員環のみ合成された (Table 6, entry 1)。4 員環は立体的に形成しにくいので 5 員環のみが合成されたと思われる。一方、化合物 **5c** の場合は、二重結合のどちら側の炭素が反応するかで 5 員環及び 6 員環の形成の可能性がある。実際反応を行ってみると、5 員環のほうが 6 員環よりも収率がよかった (Table 6, entry 2)。化合物 **5d** と化合物 **5e** においても化合物 **5c** と同様に 5 員環のほうが 6 員環よりも収率がよかった (Table 6, entry 3, 4)。また、化合物 **5f** で反応を行うと、6 員環は合成されず 5 員環のみが合成された (Table 6, entry 5)。ラジカル反応による環化では 6 員環よりも 5 員環形成が優先することはよく知られている。¹²⁾ 最近、Haskins らの報告でも、環化による piperidine 誘導体の形成は困難で pyrrolidine 誘導体の方が優先的に形成されたと報告されている。¹³⁾

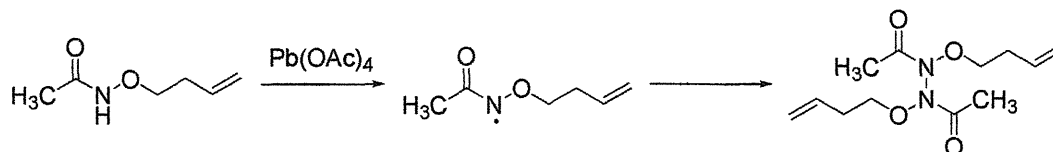
唯一つの例外は entry 8 の場合で化合物 **5i** の反応では、5 員環を生成するかに思われたが、5 員環は生成されず、6 員環のみが合成された。さらに、trifluoroacetyl 体の合成と同時に、trifluoroacetyl 基が外れ、二重結合を持つ化合物が合成された (Table 6, entry 8)。これは中間体としてカチオンが生成する場合、ベンジルカチオン(V)が生成した方が VI より安定であるためと推定している (Scheme 11)。



Scheme 11

第四節 反応機構の考察

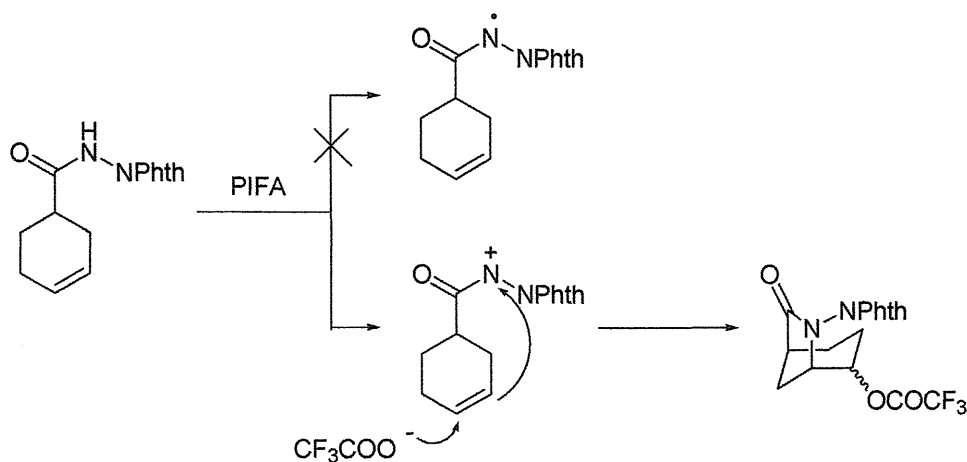
既に、nitrenium ion 中間体ではないが、分子内に二重結合を持つ *N*-alkoxyamide から N ラジカルを発生させ、二重結合との分子内閉環反応により含窒素複素環を合成する試みがなされた。¹⁴⁾しかし、*N*-but-3-enyloxyacetamide から発生した *N*-but-3-enyloxyacetamidyl は分子内閉環することなく hydrazine dimer を与えた (Scheme 12)。



Scheme 12

そこで本反応がラジカル反応ではないことを証明するため、*N*-phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (**5a**) を用いて、ラジカルスカベンジャーである *N,N*-diphenylpicrylhydrazyl (DPPH)¹⁵⁾を加えて反応を行い、trifluoroacetyl 基を除去すると、アルコール体 **7a** が 74.5%の収率で得られた (Scheme 8 参照)。

もし、本反応が N ラジカル中間体を発生してから二重結合と反応するのであれば、反応は進まず、原料回収をするはずである。よって、本反応は N ラジカル中間体ではなく、nitrenium ion を発生後、C-C 二重結合と分子内閉環反応すると同時に、PIFA 由来の TFA が結合したと考えられる (Scheme 13)。

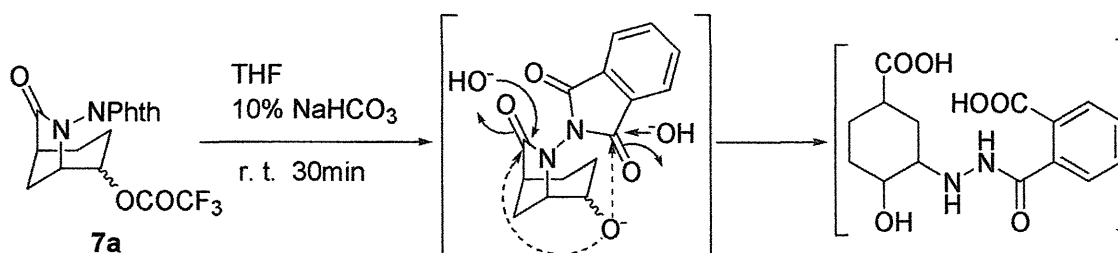


Scheme 13

第五節 保護基の除去

(i) Trifluoroacetyl 基の除去

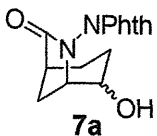
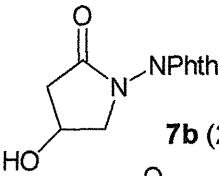
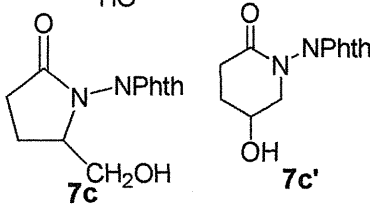
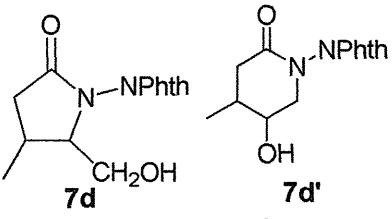
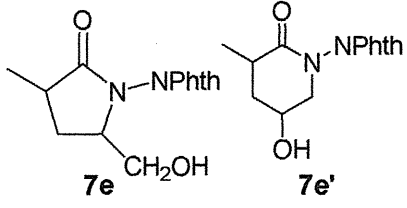
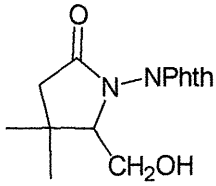
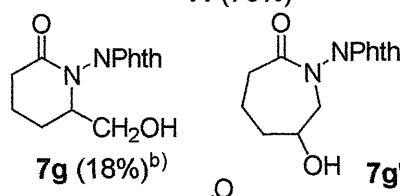
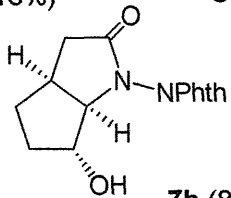
環化反応成績体は分子内に trifluoroacetyl 基と phthaloyl 基を持つので、目的に応じてそれ等の基を除去することが必要である。まず始めに trifluoroacetyl 基の除去を試みた。一般に trifluoroacetyl 基の除去に用いられる NaHCO_3 などを使用する弱アルカリ性条件下においては、反応後、有機溶媒で抽出した際、有機層に目的としていた化合物がほとんど抽出されず、水層のほうに有機物が残ってしまった。このことは、trifluoroacetyl 基のエステル結合の加水分解だけではなく amide 基の加水分解や phthaloyl 基の imide 基までも加水分解されてしまったためと思われる (Scheme 14)。

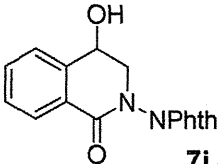
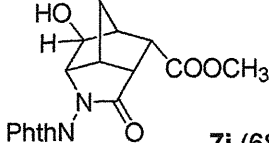


Scheme 14

先の実験で純粋な trifluoroacetyl 体を精製するために、長時間 (2 days) に亘ってシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うと、trifluoroacetyl 基が脱離した OH 体を収率よく得ることができたので、同様に弱酸性下での trifluoroacetyl 基の加水分解が適しているのではないかと考えた。更に、Kruse らの報告した AcOH を用いる緩和な条件下での加水分解反応の例があったので、 $\text{AcOH} : \text{THF} : \text{H}_2\text{O} = 3 : 1 : 1^{16)}$ の条件下、 70°C で加温することにより加水分解を行った。結果を Table 7 に示す。

Table 7 Trifluoroacetyl基の除去^{a)}

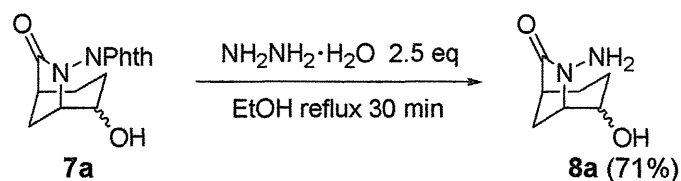
entry	starting material	time	product (yield, %)
1	6a	30 min	 7a (80% endo : exo = 2 : 1)
2	6b	10 min	 7b (28%)
3	6c, 6c'	10 min	 7c (76% 7c : 7c' = 3 : 1)
4	6d, 6d'	10 min	 7d (84% 7d : 7d' = 5 : 1)
5	6e, 6e'	10 min	 7e (85% 7e : 7e' = 6 : 1)
6	6f	60 min	 7f (76%)
7	6g, 6g'	60 min	 7g (18%) ^{b)} 7g' (6%) ^{b)}
8	6h	30 min	 7h (87%)

9	6i	15 min		7i (83%)
10	6j	30 min		7j (68%)

^a AcOH : THF : H₂O (3 : 1 : 1), 70°C. ^b 収率は化合物5gより求めた。

(ii) Phthaloyl 基の除去

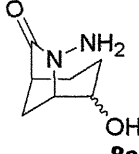
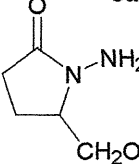
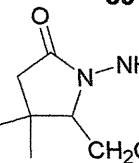
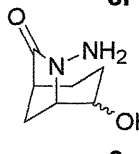
合成された lactam 類の phthaloyl 基を常法 (NH₂NH₂·H₂O) に従って脱保護すると hydrazine 類が生成する。化合物 **7a** を Scheme 17 の条件下、脱保護すると、**8a** が 71%の収率で得られた (Scheme 15)。



Scheme 15

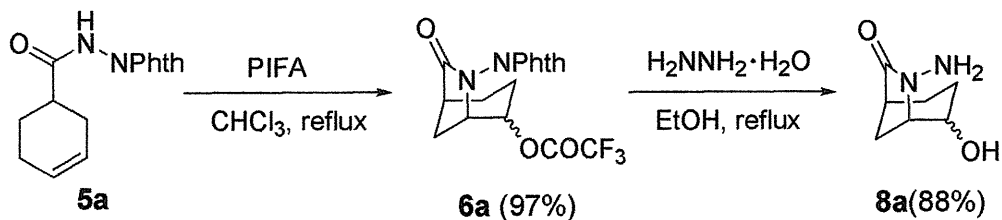
同様に **7c**, **7f** からは、**8c** が 73%, **8f** が 75%の収率で得られた。結果を Table 8 に示す。本反応は trifluoroacetyl 基を持つ化合物 **6a** を原料として用いても同様に進行し、化合物 **8a** を 88%の収率で得た (Table 8, entry 4)。なお、hydrazino 基の末端 NH₂ は diazo 化し、後処理を行うと対応する lactam が得られると思われる。¹⁷⁾

Table 8 Phthaloyl基の除去

entry	starting material	H ₂ NNH ₂ ·H ₂ O (equiv.)	time	product (yield, %)
1	7a	2.5	30 min	 8a (71%)
2	7c	2.5	30 min	 8c (73%)
3	7f	2.5	30 min	 8f (75%)
4	6a	5.0	30 min	 8a (88%)

第六章 結論

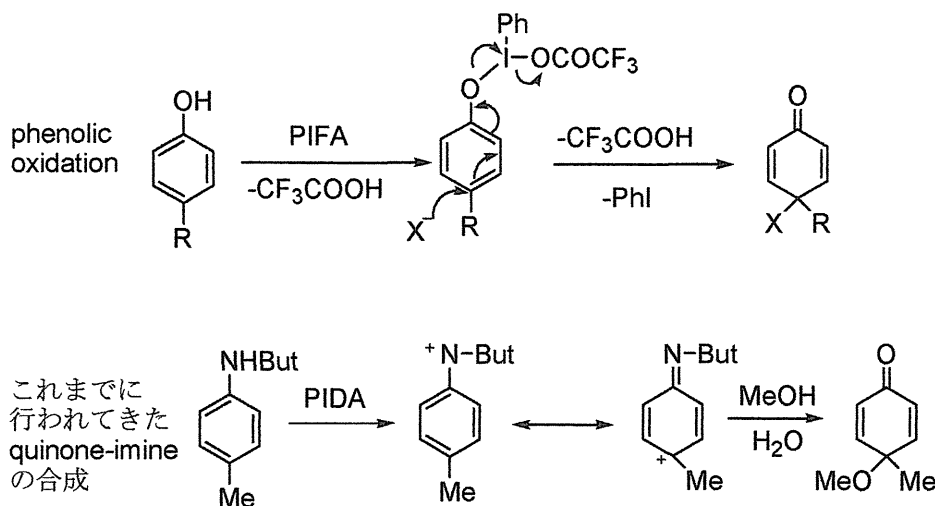
N-Methoxyamide 類と C=C 二重結合との反応では分子内閉環した化合物を得ることができなかったが、N-O 結合を N-N 結合にかえることにより、nitrenium ion と C=C 二重結合との分子内閉環反応に成功した。さらに、本反応により収率よく含窒素環状化合物を得ることができた。また、本反応により、C=C 二重結合に一度の反応で NH₂ と OH の二つの function を同時に導入することができた (Scheme 16)。



Scheme 16

第七章 *N*-Phenylaminophthalimide 類と PIFA を用いる quinone-imine 類の合成

Phenol 類と hypervalent organo-iodine compounds (PIFA, PIDA, etc.) との反応で quinone 誘導体が生成することは、所謂 phenolic oxidation としてよく知られている (Scheme 17)。¹⁸⁾



Scheme 17

一方、phenol の OH を NH に変えた化合物での同様の反応はあまり知られていない。これまでに *N*-methyl-及び *N*-*tert*-butyl-anilines 並びに sulfonamide 誘導体についての報告があるが、¹⁹⁾ 生成する quinone-imine の収率は低いのが通例である。これは反応途中に生成する N^+ が不安定のためと考えられる。著者はこれまでの研究で phthalimido 基に隣接する N^+ が安定であったので、*N*-phenylaminophthalimide 類と PIFA との反応に興味をもち、quinone-imine 類が収率良く得られるかどうか検討した。

第一節 *N*-Phenylaminophthalimide 類の合成

9a-9n を合成するため *N*-Phenylaminophthalimide 類は市販されている phenylhydrazine 類を常法により phthaloyl 化することで合成した。また、**9a**、**9k** は対応する市販品の hydrazine を DMF 中 70 °C、2.5 時間 *N*-carboethoxyphthalimide と反応させ phthaloyl 化し使用した (Fig. 6, Scheme 18)。

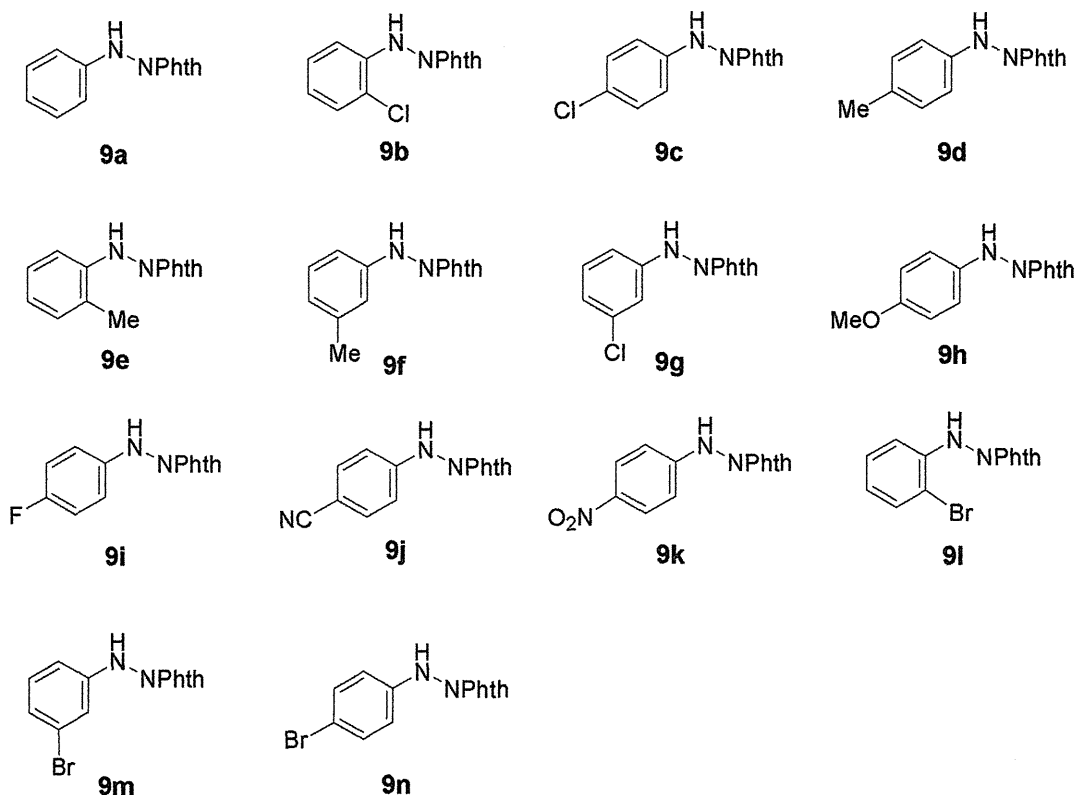
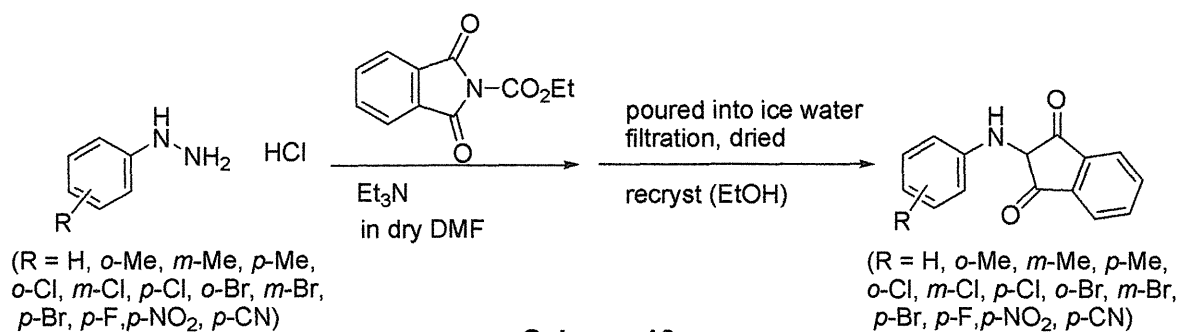
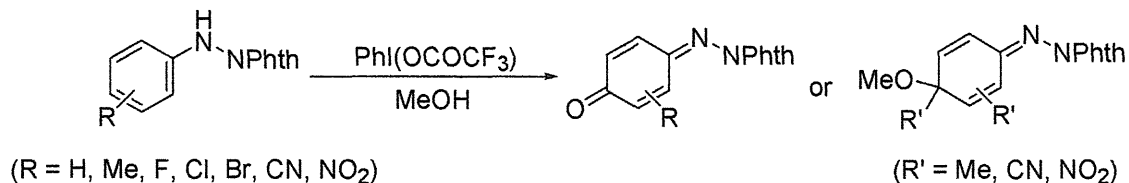


Fig. 6



第二節 *N*-Phenylaminophthalimide 類と PIFA との反応

第一節で合成した **9a-9n** を MeOH 溶媒中、PIFA との反応を行うと quinone-imine へ酸化された。パラ置換ベンゼンでは溶媒が *ipso* 位を攻撃し、quinone-imine ketals を生成した (Scheme 19)。

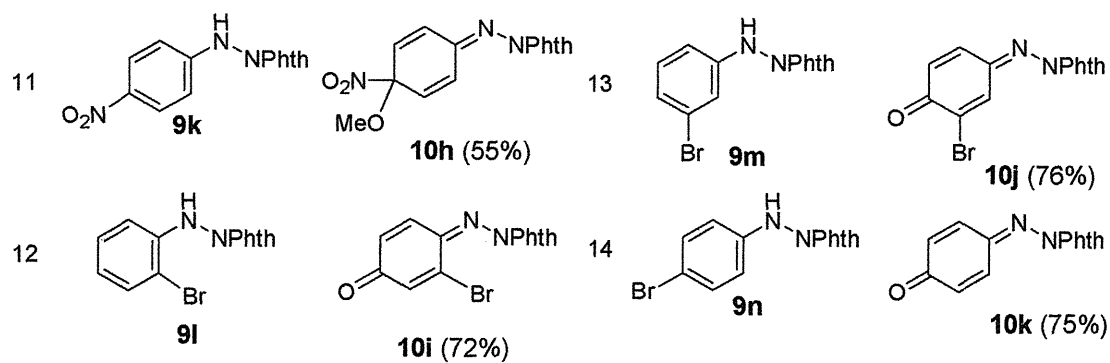


Scheme 19

結果を Table 9 に示す。

Table 9 MeOH中における種々の *N*-Phenylaminophthalimides と PIFAによるQuinone-iminesの合成

entry	starting compd	product (%)	entry	starting compd	product (yield, %)
1		10a (71%)	6		10e (77%)
2		10b (85%)	7		10f (77%)
3		10a (95%)	8		10a (83%)
4		10c (94%)	9		10a (71%)
5		10d (72%)	10		10g (50%)



今後これらの化合物の有効利用が期待される。

第八章 結論

Phenol 類と hypervalent organo-iodine compounds (PIFA, PIDA, etc.) との反応は所謂 phenolic oxidation としてよく知られており、天然物の合成²²⁾などに応用されている。しかし、aniline 類との反応では生成する quinone-imine の収率は低いのが通例である。これは反応途中で生成する N⁺が不安定のためと考えられる。そこで phthalimido 基に隣接する N⁺が安定であることを考慮し、N-phenylaminophthalimide 類と PIFA との反応を行ったところ、quinone-imine 類が収率良く得られることが判明した。

実験の部

一般事項

全ての融点は、柳本融点測定器で測定し、未補正である。カラムクロマトグラフィーの吸着剤は、シリカゲル (Merck 社) を使用した。IR スペクトルは日本分光 JASCO - 810 で測定した。¹H-NMR は日本電子(JEOL) JNM-EX270 (270 MHz) 及び JEOL JNM-A500 (500 MHz) で tetramethylsilane を内部標準物質として測定した。略語は s = singlet, d = doublet, dd = double-doublet, dt = double-triplet, ddd = double-double-doublet, dq = double-quartet, t = triplet, td = triple-doublet, tt = triple-triplet, q = quartet, m = multiplet, brs = broad-singlet である。¹³C-NMR は日本電子(JEOL)の JNM-EX270 (67.8 MHz) 及び JEOL JNM-A500 (125.7 MHz) で tetramethylsilane を内部標準物質として測定した。Mass スペクトルは、城西大学機器センターにおいて、日本電子(JEOL) JMS-700 spectrometer で測定された。元素分析も機器センターにおいて測定された。HPLC は島津製作所の SCL-4VP、LC-10AD を用い測定カラムには島津製作所の Shimpak C₁₈ reverse phase column(長さ 25cm × 内径 4.6 mm)を用いた。

第二章に関する実験

第一節に関する実験

Styrene 類 1a-1j

Styrene 類 1a-1j は市販品を用時蒸留したものを使用した。

4-Methoxycarbonylstyrene (1h) の合成

4-Vinylbenzoic acid (1.200 g, 8.10 mmol) の AcOEt 溶液に, diazomethane のエーテル溶液を少しずつ滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt : hexane = 1 : 5)で精製し、1h (0.842 g, 64.1%)を得た。

4-Methoxycarbonylstyrene (1h)

Colorless crystals: mp 35-37 °C (文献値²⁰: 33-34.5 °C).

N-Acetylaminophthalimide (2) の合成

N-Aminophthalimide (5.000 g, 30.8 mmol) の pyridine 溶液 200 ml に (CH₃CO)₂O (3.5 ml, 1.2 eq) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去し、10% HCl で中和、H₂O で洗浄後、粗結晶を吸引ろ過し、EtOH から再結晶し、2 (2.753 g, 44%)を得た。

N-Acetylaminophthalimide (2)

Colorless crystals: mp 236-239 °C (文献値²¹: 226-228 °C).

第二節に関する実験

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3a) の合成

Styrene (100 mg, 0.960 mmol) の CHCl_3 溶液 10 ml に PIFA (496 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (216 mg, 1.1 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、3a (364 mg, 90%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3a)

Colorless crystals: mp 115–119 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1790, 1750, 1700, 1690, 1220, 1180 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , rotamers) δ 1.98 (s, 2.4H), 2.38 (s, 0.6H), 3.90 (dd, J = 15.4, 9.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 15.4, 2.4 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 0.2H), 6.14 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 0.8H), 7.31–7.49 (m, 5H), 7.78–7.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, rotamers) δ 19.6, 20.2, 50.0, 53.9, 77.3, 77.5, 114.2 (q, J = 286.1 Hz), 123.7, 123.90, 123.91, 124.1, 126.6, 126.9, 128.76, 128.79, 129.2, 129.3, 129.5, 129.60, 129.64, 129.7, 134.9, 135.2, 135.3, 155.52 (q, J = 41.7 Hz), 155.54 (q, J = 41.7 Hz), 164.7, 165.0, 165.1, 165.4, 168.5, 171.6; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 443 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 29). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$: C, 57.15; H, 3.60; N, 6.66. Found: C, 57.33; H, 3.48; N, 6.49.

HPLC (Shimpack C_{18} reverse phase column, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (75 : 25), (flow rate 0.3 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 18.18.

1-(2-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3b) の合成

2-Chlorostyrene (100 mg, 0.720 mmol) の CHCl_3 溶液 10 ml 溶液に PIFA (373 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (162 mg, 1.1 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、3b (278 mg, 85%) を得た。

1-(2-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3b)

Colorless crystals: mp 127–130 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1800, 1740, 1700, 1220, 1150 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , rotamers) δ 1.98 (s, 2.1H), 2.37 (s, 0.9H), 3.92–4.32 (m, 2H), 6.37–6.55 (m, 1H), 7.26–7.43 (m, 5H), 7.8–8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, rotamers) δ 19.6, 20.1, 50.0, 52.6, 74.8, 75.6, 115.0, (q, J = 286.2 Hz), 123.9, 124.0, 124.10, 124.13, 127.8, 128.0, 128.2, 128.7, 129.2, 129.26, 129.31, 129.8, 130.0, 131.0, 131.2, 131.5, 131.75, 131.82, 132.5, 135.4, 135.5, 135.6, 155.5 (q, J = 41.5 Hz), 155.7 (q, J = 41.5 Hz), 164.0, 164.7, 165.1, 165.4, 168.5, 171.9; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 431 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 1), 154 (100), 137 (73), 136 (85). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52.82; H, 3.10; N, 6.16. Found: C, 52.65; H, 2.99; N, 6.02.

1-(3-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3c)の合成
3-Chlorostyrene (100 mg, 0.720 mmol)の CHCl_3 溶液 10 ml 溶液に PIFA (373 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (162 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2)で精製し、**3c** (278 mg, 85%)を得た。

1-(3-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3c)

Colorless crystals: mp 125–127 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1850, 1800, 1765 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ rotamers) δ 1.91 (s, 1.8H), 2.34 (s, 1.2H), 3.71 (dd, J = 14.8, 3.1 Hz, 0.6H), 3.82 (dd, J = 15.9, 2.9 Hz, 0.4H), 4.60–4.69 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 7.42–7.56 (m, 4H), 7.97–8.09 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ rotamers) δ 19.6, 20.2, 49.7, 53.7, 76.4, 114.18 (q, J = 285.7 Hz), 114.20 (q, J = 285.7 Hz), 123.7, 123.9, 124.0, 124.1, 124.8, 125.1, 125.5, 126.8, 127.1, 128.8, 129.1, 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 130.7, 130.8, 133.3, 133.4, 135.3, 136.2, 137.2, 137.5, 155.6 (q, J = 42.0 Hz), 155.8 (q, J = 42.0 Hz), 164.7, 165.1, 165.4, 168.5, 171.6; FAB/MS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 477 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 50). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52.82; H, 3.10; N, 6.16. Found: C, 52.89; H, 3.26; N, 6.16.

1-(4-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3d)の合成
4-Chlorostyrene (100 mg, 0.720 mmol)の CHCl_3 溶液 10 ml に PIFA (372 mg, 1.2 eq)と *N*-acetylaminophthalimide (162 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2)で精製し、**3d** (295 mg, 90%)を得た。

1-(4-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3d)

Colorless crystals: mp 122–123 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1860, 1800, 1700, 1260, 1175 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 rotamers) δ 1.98 (s, 2.7H), 2.30 (s, 0.3H), 3.87 (dd, J = 15.4, 9.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 0.1H), 6.11 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 0.9H), 7.26–7.44 (m, 4H), 7.81–8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ rotamers) δ 19.6, 20.2, 49.7, 53.7, 76.5, 76.8, 114.2 (q, J = 285.34 Hz), 114.3 (q, J = 287.90 Hz), 123.7, 123.9, 123.9, 124.1, 127.8, 128.1, 128.7, 128.8, 129.0, 129.5, 129.6, 129.6, 129.7, 133.8, 133.9, 134.0, 134.1, 135.3, 155.5 (q, J = 42.0 Hz), 155.8 (q, J = 41.7 Hz), 164.7, 165.1, 165.1, 165.4, 168.5, 171.6; FAB/MS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 477 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 28). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$: C, 52.82; H, 3.10; N, 6.16. Found: C, 53.18; H, 3.25; N, 6.12.

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*o*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3e)の合成

2-Methylstyrene (100 mg, 0.846 mmol)の CHCl_3 溶液 10 ml に PIFA (437 mg, 1.2 eq)と *N*-acetylaminophthalimide (173 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、

CHCl₃ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、**3e** (257 mg, 70%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*o*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3e**)**

Colorless crystals: mp 125–126.5 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 1800, 1755, 1700 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 1.94 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.41, 2.44 (each s, 3H), 3.93–4.01 (m, 1H), 4.30 (dd, *J* = 15.2, 9.9 Hz, 0.7H), 4.62 (dd, *J* = 16.1, 10.3 Hz, 0.3H), 6.17 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 0.3H), 6.33 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 0.7H), 7.22–7.37 (m, 4H), 7.96–8.06 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 18.5, 18.7, 19.6, 20.2, 51.0, 53.2, 75.6, 75.8, 114.3 (q, *J* = 285.7 Hz), 123.8, 124.0, 124.1, 126.0, 126.5, 126.6, 126.7, 129.1, 129.3, 129.4, 129.6, 130.7, 130.8, 132.9, 133.5, 135.4, 135.4, 135.5, 135.9, 155.6 (q, *J* = 42.0 Hz), 156.0 (q, *J* = 41.3 Hz), 164.6, 164.8, 165.2, 165.6, 168.6, 172.0; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + KI) *m/z* (%) 473 ([M + K]⁺, 43). Anal. Calcd for C₂₁H₁₇F₃N₂O₅: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 58.28; H, 4.05; N, 6.47.

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*m*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3f**) の合成**

3-Methylstyrene (100 mg, 0.846 mmol) の CHCl₃ 溶液 10 ml に PIFA (437 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (173 mg, 1.1 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、CHCl₃ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、**3f** (301 mg, 82%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*m*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3f**)**

Colorless crystals: mp 127–128 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 1790, 1740, 1700, 1420, 1370, 1210 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 1.92 (s, 1.8H), 2.30, 2.32, 2.34 (each s, 4.2H), 3.70 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 0.5H), 3.82 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 0.5H), 4.6 (dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 7.11–7.38 (m, 4H), 7.96–8.08 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 19.6, 20.2, 20.8, 20.9, 50.0, 53.9, 77.3, 77.5, 114.2 (q, *J* = 286.6 Hz), 123.56, 123.64, 123.8, 123.85, 123.88, 124.07, 127.09, 127.4, 128.66, 128.70, 129.5, 129.58, 129.61, 129.7, 129.78, 129.84, 134.8, 135.1, 135.2, 138.0, 138.1, 155.5 (q, *J* = 40.7 Hz), 155.8 (q, *J* = 41.7 Hz), 164.6, 165.0, 165.1, 165.3, 168.5, 171.5; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) *m/z* (%) 457 ([M + Na]⁺, 27). Anal. Calcd for C₂₁H₁₇O₅N₂F₃: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 58.15; H, 4.04; N, 6.39.

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*p*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3g**) の合成**

4-Methylstyrene (100 mg, 0.846 mmol) の CHCl₃ 溶液 10 ml に PIFA (437 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (173 mg, 1.1 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、CHCl₃ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、**3g** (221 mg, 60%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)acetamido)-1-*p*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3g**)**

Colorless crystals: mp 95–97 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 1790, 1750, 1700, 1230, 1150 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 1.92 (s, 1.7H), 2.30, 2.31, 2.34 (each s, 4.3H), 3.72 (dd, J = 14.8, 2.9 Hz, 0.5H), 3.83 (dd, J = 15.9, 3.1 Hz, 0.5H), 4.56–4.65 (m, 1H), 6.06–6.11 (m, 1H), 7.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.95–8.08 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 Hz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 19.6, 20.2, 20.69, 20.71, 49.9, 53.9, 64.7, 77.3, 77.5, 114.2 (q, J = 285.7 Hz), 123.7, 123.89, 123.90, 124.1, 126.7, 127.0, 129.28, 129.32, 129.5, 129.61, 129.64, 129.7, 131.9, 132.2, 135.3, 138.7, 138.9, 155.5 (q, J = 40.0 Hz), 155.8 (q, J = 41.4 Hz), 164.7, 165.0, 165.1, 165.3, 168.5, 171.6; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z 457 (%) ([M + Na]⁺, 20). Anal. Calcd for C₂₁H₁₇F₃N₂O₅: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 58.28; H, 4.04; N, 6.56.

Methyl 4-(2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-(2,2,2-trifluoroacetoxy)ethyl)-benzoate (3h) の合成

4-Methoxycarbonylstyrene (100 mg, 0.721 mmol)の CHCl₃ 溶液 10 ml に PIFA (372 mg, 1.2 eq)と *N*-acetylaminophthalimide (162 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、CHCl₃を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2)で精製し、3h (234 mg, 68%)及び 4h (28 mg, 10%)を得た。

Methyl 4-(2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-(2,2,2-trifluoroacetoxy)ethyl)-benzoate (3h)
Colorless crystals: mp 155–156 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 1790, 1740, 1710, 1210, 1230, 1150 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃ rotamers) δ 1.98 (s, 2.7H), 2.29 (s, 0.3H), 3.81–3.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.48 (dd, J = 15.4, 2.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.9 Hz, 0.1H), 6.19 (d, J = 6.9 Hz, 0.9H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91–8.11 (m, 4H); ¹³C NMR (67.8 MHz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 19.5, 20.2, 49.6, 52.18, 52.22, 53.6, 76.6, 76.9, 114.1 (q, J = 285.7 Hz), 123.7, 123.9, 124.1, 126.9, 127.1, 129.46, 129.50, 129.55, 129.59, 129.64, 130.2, 130.3, 135.3, 139.8, 140.1, 155.5 (q, J = 42.1 Hz), 155.8 (q, J = 41.7 Hz), 164.6, 165.0, 165.1, 165.4, 165.7, 168.5, 171.5; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 479 ([M + H]⁺, 4), 365 (100). Anal. Calcd for C₂₂H₁₇F₃N₂O₇: C, 55.24; H, 3.58; N, 5.86. Found: C, 54.94; H, 3.68; N, 5.81.

Methyl 4-(2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-hydroxyethyl)benzoate (4h)

Colorless crystals: mp 136–138 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 3500, 1800, 1740, 1620, 1380, 1280 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O, rotamers) δ 1.91 (s, 1.7H), 2.15 (s, 1.5H), 3.58 – 3.61 (m, 0.4H), 3.72 (dd, J = 15.3, 5 Hz, 0.6H), 3.84 (each s, 3H), 3.97 (dd, J = 15.3, 5 Hz, 0.4H), 4.07 (dd, J = 14.4, 5 Hz, 0.6H), 4.80 (dd, J = 8, 5 Hz, 0.7H), 4.92 (dd, J = 8.2, 5 Hz, 0.4H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 – 8.01 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 Hz, DMSO-*d*₆ rotamers) δ 19.9, 20.6, 52.0, 52.1, 52.2, 57.8, 70.5, 70.8, 123.67, 123.71, 123.9, 124.0, 126.4, 126.6, 128.5, 128.6, 129.00, 129.04, 129.52, 129.56, 129.64, 135.20, 135.21, 135.3, 148.29, 148.31, 164.5, 164.9, 165.1, 165.2, 166.07, 166.11, 169.1, 171.7; FABMS (3-

nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 405 ($[M + Na]^+$, 100). Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}N_2O_6$: C, 62.82; H, 4.74; N, 7.33. Found: C, 62.77; H, 4.78; N, 7.36.

N-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-phenylallyl)acetamide (3i)の合成

α -Methylstyrene (100 mg, 0.846 mmol)の $CHCl_3$ 溶液 10 ml に PIFA (437 mg, 1.2 eq)と *N*-acetylaminophthalimide (380 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 $CHCl_3$ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、3i (246 mg, 90%)を得た。

N-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-phenylallyl)acetamide (3i)

Colorless crystals: mp 112–115 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1800, 1740, 1690 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$ rotamers) δ 1.91 (s, 2.1H), 2.24 (s, 0.9H), 4.73 (s, 1.4H), 4.87 (s, 0.6H), 5.28 (s, 0.7H), 5.48 (s, 0.7H), 5.53 (s, 0.3H), 5.69 (s, 0.3H), 7.23–7.57 (m, 5H), 7.93–8.04 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $DMSO-d_6$ rotamers) δ 15.4, 15.8, 20.1, 20.2, 20.3, 20.7, 49.6, 54.3, 115.7, 117.5, 122.5, 123.7, 123.8, 123.9, 124.0, 124.1, 125.86, 125.91, 126.21, 126.23, 127.77, 127.84, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 134.6, 135.3, 135.38, 135.42, 135.5, 138.0, 138.5, 138.9, 139.4, 141.4, 142.1, 164.3, 164.4, 164.5, 164.7, 169.0, 169.1, 170.2, 171.4; FAB/MS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 321 ($[M + H]^+$, 100). Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}N_2O_3$: C, 71.24; H, 5.03; N, 8.74. Found: C, 71.17; H, 5.05; N, 8.70.

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylpropyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3j)、1-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylpropan-2-yl 2,2,2-Trifluoroacetate (3j')の合成

trans- β -Methylstyrene (200 mg, 1.692 mmol)の $CHCl_3$ 溶液 10 ml に PIFA (872 mg, 1.2 eq)と *N*-acetylaminophthalimide (380 mg, 1.1 eq)を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 $CHCl_3$ を減圧留去し、残渣を H_2O で洗浄、AcOEt で抽出、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。次いで、有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt = 1 : 2) で精製し、3j (233 mg, 32%)、3j' (321 mg, 44%)を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylpropyl 2,2,2-Trifluoroacetate (3j)

Colorless crystals (a mixture of two diastereomers): mp 176–178 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 1790, 1750, 1690, 1380, 1220 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$ rotamers) δ 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 0.8H), 0.86 (d, J = 6.7 Hz, 0.3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 1.2H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 0.7H), 1.87 (s, 0.7H), 1.92 (s, 1.2H), 2.32 (s, 0.8H), 2.41 (s, 0.3H), 3.60–3.70 (m, 0.4H), 4.56–4.73 (m, 0.2H), 4.84–5.01 (m, 0.4H), 5.50 (d, J = 7.6 Hz, 0.4H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 0.4H), 6.38 (d, J = 2.8 Hz, 0.2H), 7.27–7.43 (m, 5H), 8.00–8.05 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $DMSO-d_6$ rotamers) δ 8.6, 10.8, 14.8, 20.1, 20.80, 20.83, 21.3, 56.4, 56.7, 58.8, 61.9, 78.7, 81.0, 82.2, 114.07 (q, J = 286.6 Hz), 114.14 (q, J = 285.3 Hz), 123.1, 123.8, 124.1, 124.2, 124.6, 125.0, 125.8, 127.1, 127.2, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.3, 129.8, 134.7, 135.6, 135.8, 135.9, 136.0, 138.1, 154.8 (q,

$J = 41.0$ Hz), 155.2 (q, $J = 41.0$ Hz), 165.2, 165.99, 166.04, 167.1, 167.3, 168.0, 169.4, 171.5; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 457 ($[M + Na]^+$, 36). Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}F_3N_2O_5$: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 57.88; H, 3.96; N, 6.31.

1-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-1-phenylpropan-2-yl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3j'**)

Colorless crystals: mp 155–156 °C (Et₂O-hexane); IR (KBr) 1800, 1750, 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, rotamers) δ 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 0.8H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 2.2H), 1.84 (s, 0.8H), 2.44 (s, 2.2H), 4.93–4.99 (m, 0.7H), 5.31–5.38 (m, 0.3H), 5.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.7H), 5.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.3H), 7.37–7.47 (m, 3.7H), 7.55–7.56 (m, 1.3H), 7.96–8.15 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆, rotamers) δ 12.8, 13.7, 13.9, 13.9, 14.4, 20.35, 20.38, 20.5, 21.0, 56.4, 57.7, 59.4, 59.46, 59.51, 60.06, 60.09, 60.12, 60.2, 60.6, 62.7, 74.4, 75.0, 78.4, 79.8, 80.7, 114.6 (q, $J = 286.5$ Hz), 114.8 (q, $J = 288.5$ Hz), 122.7, 123.1, 123.8, 124.1, 124.2, 124.6, 125.0, 125.8, 127.1, 127.2, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.3, 129.8, 134.7, 135.6, 135.8, 135.9, 136.0, 138.1, 156.6 (q, $J = 36.2$ Hz), 164.10, 164.13, 164.6, 165.0, 165.8, 166.0, 166.2, 166.7, 166.8, 167.9, 168.6, 168.7, 168.9, 169.0, 170.0, 170.5, 171.0; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 457 ($[M + Na]^+$, 52). Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}F_3N_2O_5$: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 57.99; H, 3.94; N, 6.35.

第三章に関する実験

第一節に関する実験

Trifluoroacetyl 体 (**3a**) の加水分解

Styrene (100 mg, 0.960 mmol) の CHCl₃ 溶液 10 ml に PIFA (496 mg, 1.2 eq) と *N*-acetylaminophthalimide (216 mg, 1.1 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、CHCl₃ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、**3a** (347 mg, 86%) を得た。さらに **3a** (347 mg, 0.830 mmol) を AcOH : H₂O = 2 : 1 (60 ml) の溶液中で 70 °C、30 分間反応させた。反応終了後、H₂O を 30 ml 加え、AcOEt で抽出、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**4a** (182 mg, 68%)、**4a'** (58 mg, 22%) を得た。

N-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)acetamide (**4a**)

Colorless crystals: mp 122–123 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3420, 1800, 1740, 1660 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃ + D₂O, rotamers) δ 2.02 (s, 1.8H), 2.38 (s, 1.2H), 3.59–3.79 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.8$, 9.7 Hz, 0.4H), 4.13 (dd, $J = 14.8$, 2.1 Hz, 0.6H), 4.84 (dd, $J = 14.8$, 2.7 Hz, 0.4H), 5.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.6H), 7.19–7.42 (m, 5H), 7.82–8.02 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆, rotamers) δ 19.9, 20.5, 52.3, 58.2, 70.7, 71.3, 123.66, 123.70, 123.9, 124.0, 125.9, 126.3, 127.27, 127.32, 128.07,

128.11, 129.5, 129.58, 129.61, 135.21, 135.23, 135.3, 142.8, 143.0, 164.5, 165.0, 165.06, 165.14, 169.0, 171.7; EIMS m/z (%) 324 (M^+ , 0.1), 175 (100), 148 (56), 130 (46). Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_4$: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.66; H, 5.00; N, 8.60.

***N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-hydroxy-1-phenylethyl)acetamide (4a')**

Colorless crystals: mp 151–152 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3340, 1790, 1750, 1720 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3 + D_2O$) δ 2.12 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 13.5, 9.1$ Hz, 1H), 5.9 (dd, $J = 8.9, 3.9$ Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H), 7.71–7.86 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $DMSO-d_6$) δ 20.7, 54.2, 74.5, 123.0, 126.3, 127.8, 128.3, 130.0, 134.5, 139.0, 166.7, 169.5; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 325 ($[M + H]^+$, 26), 307 (100), 265 (32.2), 154 (46.2), 136 (38.9). Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}N_2O_4$: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.28; H, 5.01; N, 8.57.

Trifluoroacetyl 体 (3b) の加水分解

再結晶済みの trifluoroacetyl 体 **3b** (70 mg, 0.153 mmol) を原料として、AcOH : H_2O = 2 : 1 の溶液 (30 ml) 中で 70 °C 30 分間で反応させた。反応終了後、 H_2O を 20 ml 加え AcOEt で抽出、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**4b** (52 mg, 95%) を得た。

***N*-(2-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamide (4b)**

Colorless crystals: mp 131–132 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3475, 1800, 1740, 1700, 1230, 890, 720 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$, rotamers) δ 2.03 (s, 1.6H), 2.40 (s, 1.4H), 3.67–4.25 (m, 2H), 5.21–5.32 (m, 1H), 7.20–7.38 (m, 4H), 7.88–8.01 (m, 4H); EIMS m/z (%) 358 (M^+ , 0.3), 298 (1), 218 (13), 175 (100), 148 (22), 130 (37), 104 (20), 77 (24). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$: C, 60.26; H, 4.21; N, 7.81. Found: C, 60.34; H, 4.29; N, 7.57.

Trifluoroacetyl 体 (3d) の加水分解

3d を (200 mg, 0.44 mmol) とし、AcOH : H_2O = 2 : 1 の溶液 (60 ml) 中で 70 °C 30 分間で反応させた。反応終了後、 H_2O を 30 ml 加え AcOEt で抽出、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**4d** (138 mg, 63%), **4d'** (12 mg, 11%) を得た。

***N*-(2-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamide (4d)**

Colorless crystals: mp 131–132 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3525, 1800, 1740, 1700, 1220 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3 + D_2O$, rotamers) δ 2.01 (s, 1.8H), 2.38 (s, 1.2H), 3.55–3.73 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 14.9, 10.4$ Hz, 0.4H), 4.07–4.16 (m, 0.6H), 4.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.4H), 5.01 (d, $J = 10.0$ Hz, 0.6H), 7.26–7.33 (m, 5H), 7.83–7.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $DMSO-d_6$) δ 19.9, 20.6, 52.2, 57.9, 70.0, 70.4, 123.5, 123.5, 123.75, 123.80, 127.75, 127.82, 128.0, 129.3, 129.7, 129.4, 131.6, 131.7, 135.0, 135.1, 141.6, 141.7, 164.3, 164.7, 164.8, 164.9, 168.7, 171.4; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI)

m/z (%) 381 ($[M + Na]^+$, 68). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$: C, 60.26; H, 4.21; N, 7.81. Found: C, 60.13; H, 4.07; N, 7.81.

***N*-(1-(4-Chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamide (4d')**

Colorless crystals: mp 141–143 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3450, 1800, 1750, 1720, 1220, 890, 720 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3 + D_2O$) δ 2.11 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 13.2, 9.1$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 7.73–7.87 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, DMSO- d_6) δ 20.8, 53.9, 73.7, 122.8, 128.05, 128.14, 129.8, 132.2, 134.3, 137.8, 166.4, 169.3; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol + NaI) m/z (%) 381 ($[M + Na]^+$, 88). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}ClN_2O_4$: C, 60.26; H, 4.21; N, 7.81. Found: C, 60.06; H, 4.16; N, 7.77.

Trifluoroacetyl 体 (3g) の加水分解

3g を (582 mg, 1.340 mmol) とり、AcOH : H_2O = 2 : 1 の溶液 (150 ml) 中で 30 分間 70 °C 30 分間反応させた。反応終了後、 H_2O を 60 ml 加え AcOEt で抽出、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**4g** (272 mg, 61%)、**4g'** (130 mg, 29%) を得た。

***N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-hydroxy-2-*p*-tolylethyl)acetamide (4g)**

Colorless crystals: mp 124–125 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3500, 1800, 1740, 1680, 1380, 1210 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6 + D_2O$, rotamers) δ 1.92 (s, 1.8H), 2.11 (s, 1.2H), 2.22 (s, 1.8H), 2.30 (s, 1.2H), 3.49 (dd, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 0.4H), 3.65 (dd, $J = 15.0, 4.2$ Hz, 0.4H), 3.88 (dd, $J = 15.0, 8.2$ Hz, 0.6H), 4.05 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 0.5H), 4.63 (dd, $J = 8.2, 3.4$ Hz, 0.5H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84–8.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO- d_6 , rotamers) δ 19.9, 20.55, 20.62, 20.7, 52.1, 58.2, 70.5, 71.1, 71.3, 123.6, 123.7, 123.89, 123.94, 125.8, 126.2, 126.5, 128.0, 128.59, 128.63, 129.56, 129.60, 129.6, 135.18, 135.20, 136.3, 136.4, 139.8, 139.9, 164.5, 164.9, 165.0, 165.1, 169.0, 171.6; EIMS m/z (%) 338 (M^+ , 1), 176 (99), 148 (100), 130 (43), 121 (25). Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_4$: C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28. Found: C, 67.28; H, 5.32; N, 8.39.

***N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-(2-hydroxy-1-*p*-tolylethyl)acetamide (4g')**

Colorless crystal: mp 126–127 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3450, 1790, 1750, 1720, 1400 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6 + D_2O$) δ 1.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.20 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.87 (s, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO- d_6) δ 20.2, 20.4, 53.9, 74.0, 122.5, 126.0, 128.4, 129.7, 134.1, 135.6, 136.7, 166.1, 169.0; EIMS m/z (%) 338 (M^+ , 1), 278 (86), 175 (100), 130 (31). Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_4$: C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28. Found: C, 67.54; H, 5.35; N, 8.36.

第二節に関する実験

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-2-phenylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3a'**)の合成

4a' を (33 mg, 0.102 mmol) の THF 溶液 (2 ml) に、pyridine 0.1 ml を加え、氷冷下、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を 0.1 ml 滴下し、5 分間反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt) で精製し、**3a'** を (36 mg, 84%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)acetamido)-2-phenylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3a'**)

Colorless crystals: mp 121–123 °C (Et_2O -hexane); IR (KBr) 3420, 1810, 1750, 1720, 1240, 1200 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , rotamers) δ 1.95 (s, 2.6 H), 2.06 (s, 0.4H), 4.05 (dd, $J = 14.9, 9.6$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 14.9, 3.2$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H), 7.84–8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, rotamers) δ 20.5, 20.7, 53.4, 54.8, 71.1, 71.8, 115.2 (q, $J = 288.4$ Hz), 116.3 (q, $J = 288.1$ Hz), 124.2, 124.4, 124.5, 126.16, 126.21, 126.4, 128.3, 128.5, 128.6, 129.0, 129.2, 129.4, 135.7, 135.8, 136.9, 137.3, 143.0, 157.4 (q, $J = 34.4$ Hz), 158.7 (q, $J = 34.4$ Hz), 163.7, 163.9, 169.2, 169.4; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 421 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 3), 361 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$: C, 57.15; H, 3.60; N, 6.66. Found: C, 56.99; H, 3.45; N, 6.58. HPLC $t_R = 21.08$.

2-(4-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3d'**)の合成

4d' を 113 mg (0.315 mmol) の THF 溶液 (6 ml) に、pyridine 0.2 ml を加え、氷冷下、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を 0.2 ml 滴下し、5 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt) で精製し、**3d'** を (138 mg, 95%) を得た。

2-(4-Chlorophenyl)-2-(*N*-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)acetamido)ethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3d'**)

Colorless crystals: mp 121–122 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 1800, 1750, 1720, 1220 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.91 (s, 3H), 3.89 (dd, $J = 14.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 14.4, 10.1$ Hz, 1H), 5.87 (dd, $J = 9.9, 3.9$ Hz, 1H), 7.42–7.46 (m, 4H), 8.02–8.12 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 20.6, 52.9, 71.1, 114.9 (q, $J = 288.8$ Hz), 124.3, 124.4, 128.3, 128.4, 128.9, 129.0, 132.9, 135.8, 136.2, 157.2 (q, $J = 36.5$ Hz), 163.6, 163.8, 169.3; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 455 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 3), 395 (40). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$: C, 52.82; H, 3.10; N, 6.16. Found: C, 52.94; H, 3.22; N, 6.31.

2-(*N*-(1,3-Dioxindolin-2-yl)acetamido)-2-*p*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3g'**)の合成

4g' を 66 mg (0.195 mmol) の THF 溶液 (4 ml) に、pyridine 0.2 ml を加え、氷冷下、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ を 0.1 ml 滴下し、10 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt) で精製し、**3g'** を (82 mg, 93%) を得た。

2-(*N*-(1,3-Dioxindolin-2-yl)acetamido)-2-*p*-tolylethyl 2,2,2-Trifluoroacetate (**3g'**)

Colorless crystals: mp 94–95 °C (Et₂O–hexane); IR (KBr) 1800, 1760, 1720, 1230, 1200 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.0 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.88 (dd, *J* = 3.5, 14.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.4, 14.3 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 3.6, 10.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.01–8.11 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 Hz, DMSO-*d*₆) δ 20.7, 53.3, 71.6, 115.2 (q, *J* = 297.7 Hz), 124.4, 124.5, 126.4, 129.0, 129.1, 129.2, 134.3, 135.8, 137.7, 157.3 (q, *J* = 36.2 Hz), 163.7, 163.9, 169.4; FAB/MS (3-nitrobenzylalcohol + NaI) *m/z* (%) 457 ([*M* + Na]⁺, 100). Anal. Calcd for C₂₁H₁₇F₃N₂O₅: C, 58.07; H, 3.94; N, 6.45. Found: C, 58.16; H, 4.09; N, 6.46.

第五章に関する実験

第一節に関する実験

N-Phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (5a)の合成

Cyclohex-3-ene-1-carboxylic acid (1.000 g, 7.92 mmol) の pyridine (50 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (1.284 g, 1.0 eq), WSC·HCl (1.973 g, 1.3 eq) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去した後、10% HCl (80 mL) を加え、水層を AcOEt (150 mL) で抽出し、さらに有機層を 10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣を再結晶 (AcOEt–hexane) し再結晶母液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**5a** (1.817 g, 85%) を得た。

N-Phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (5a)

Colorless crystals: mp 172–173 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3250, 1800, 1750, 1680, 1520, 1205, 880, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.77–2.76 (m, 7H), 5.75 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.72–7.98 (m, 4H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 24.25, 25.53, 27.62, 39.03, 123.85, 124.76, 126.87, 129.89, 134.55, 165.08, 174.46; EIMS *m/z* (%) 270 (*M*⁺, 13), 163 (100), 108 (26.0), 81 (65). Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂O₃: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Found: C, 66.76; H, 5.09; N, 10.26.

N-Phthalimido(prop-2-ene)carboxamide (5b)の合成

But-3-enoic acid (2.000 g, 23.23 mol) の pyridine (100 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (3.691 g, 0.98 eq), WSC HCl (5.789 g, 1.3 eq) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去した後、10% HCl (80 mL) を加え、水層を AcOEt (150 mL) で抽出し、さらに有機層を 10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣を再結晶 (AcOEt–hexane) し、**5b** (3.217 g, 60%) を得た。

N-Phthalimido(prop-2-ene)carboxamide (5b)

Colorless crystals: mp 178–183 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3270, 3000, 1800 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz,

CDCl_3) δ 3.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.29–5.50 (m, 2H), 5.95–6.14 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.74–7.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 38.98, 120.81, 124.26, 129.54, 130.00, 164.42, 169.28; EIMS m/z (%) 230 (M^+ , 6), 162 (100), 104 (19), 68 (11). Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62.61; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 62.61; H, 4.19; N, 12.19.

***N*-Phthalimido(but-3-ene)carboxamide (5c)の合成**

Pent-4-enoic acid (2.000 g, 19.98 mol) の pyridine (100 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (3.240 g, 1.0 eq), WSC HCl (4.979 g, 1.3 eq)を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去した後、10% HCl (80 mL)を加え、水層を AcOEt (150 mL)で抽出し、さらに有機層を 10% Na_2CO_3 で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣を再結晶 (AcOEt-hexane) し再結晶母液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**5c** (3.798 g, 78%)を得た。

***N*-Phthalimido(but-3-ene)carboxamide (5c)**

Colorless crystals: mp 120–121 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3275, 2990, 1800, 1750, 1675, 1515, 1390, 1210, 885, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (s, 4H), 4.91–5.24 (m, 2H), 5.72–6.02 (m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.70–8.02 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 28.95, 33.10, 116.04, 123.87, 129.82, 134.58, 136.09, 165.03, 171.06; EIMS m/z (%) 244 (M^+ , 0.3), 214 (4), 162 (100), 104 (20), 83 (7). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 63.93; H, 4.95; N, 11.47. Found: C, 63.82; H, 4.89; N, 11.42.

***N*-Phthalimido(2-methylbut-3-ene)carboxamide (5d)の合成**

3-Methylpent-4-enoic acid (2.000 g, 17.52 mol) の pyridine (100 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (2.841 g, 1.0 eq), WSC·HCl (4.366 g, 1.3 eq)を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去した後、10% HCl (80 mL)を加え、水層を AcOEt (150 mL)で抽出し、さらに有機層を 10% Na_2CO_3 、飽和食塩水で洗浄し Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣を再結晶 (AcOEt-hexane) し再結晶母液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**5d** (3.799 g, 84%)を得た。

***N*-Phthalimido(2-methylbut-3-ene)carboxamide (5d)**

Colorless crystals: mp 136–137 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3260, 3000, 2970, 1800, 1750, 1670, 1515, 1210, 885, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.26–2.54 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 1H), 4.97–5.17 (m, 2H), 5.76–5.93 (m, 1H), 7.71–7.92 (m, 4H), 8.00 (br s, 1H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 19.24, 34.34, 40.69, 113.80, 123.75, 129.72, 134.45, 141.82, 164.90, 170.40; EIMS m/z (%) 258 (M^+ , 1), 162 (100), 96 (9), 69 (22). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85. Found: C, 64.89; H, 5.42; N, 10.85.

***N*-Phthalimido(1-methylbut-3-ene)carboxamide (5e)の合成**

2-Methylpent-4-enoic acid (2.000 g, 17.52 mol) の pyridine (100 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (2.841 g, 1.0 eq), WSC HCl (4.366 g, 1.3 eq)を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去した後、10% HCl (80 mL)を加え、水層を AcOEt (150 mL)で抽出し、さらに有機層を 10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し Na₂SO₄で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 2 : 1)で精製し、**5e** (3.167 g, 70%)を得た。

***N*-Phthalimido(1-methylbut-3-ene)carboxamide (5e)**

Colorless crystals: mp 139-140 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3230, 3025, 1800, 1745, 1680, 1220, 885, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.21-2.38 (m, 1H), 2.44-2.67 (m, 2H), 5.05-5.27 (m, 2H), 5.80-5.99 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.74-7.98 (m, 4H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 16.97, 38.01, 38.73, 117.49, 123.79, 129.84, 134.51, 134.84, 164.98, 174.63; EIMS m/z (%) 258 (M⁺, 8), 162 (100), 148 (8), 96 (43), 69 (77). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₃: C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85. Found: C, 64.90; H, 5.42; N, 10.82.

***N*-Phthalimido(2,2-dimethylbut-3-ene)carboxamide (5f)の合成**

3,3-Dimethylpent-4-enoic acid methyl ester (5.000 g, 35.16 mol) の methanol (15 mL)溶液に 5% NaOH (30 mL)を加え、120 °Cで 1 時間 reflux した。反応終了後、10% HCl で酸性とし、AcOEt (150 mL)で抽出し、さらに有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層を減圧留去し 3,3-Dimethyl-pent-4-enoic acid (4.373 g, 97.0%)を得た。さらに、3,3-dimethyl-pent-4-enoic acid の pyridine (100 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (5.256 g, 0.95 eq)と WSC·HCl (8.503 g, 1.3 eq)を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、10% HCl を加え、AcOEt (200 mL)で抽出し、さらに有機層を 10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣を再結晶 (AcOEt-hexane)し、**5f** (7.237 g, 76%)得た。

***N*-Phthalimido(2,2-dimethylbut-3-ene)carboxamide (5f)**

Colorless crystals: mp 96-101 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3520, 3380, 3170, 2970, 1795, 1730, 1675, 1560, 1415, 1210, 930, 880, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 5.09 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 16, 10 Hz, 1H), 7.72-7.98 (m, 5H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 26.83, 36.41, 46.78, 112.33, 123.82, 129.89, 134.52, 146.66, 165.03, 169.50; EIMS m/z (%) 272 (M⁺, 2), 257 (5), 242 (5), 162 (100), 104 (24), 69 (55). Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₂O₃: C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 66.21; H, 5.97; N, 10.33.

***N*-Phthalimido(pent-4-ene)carboxamide (5g)の合成**

Hex-5-enoic acid (2.000 g, 17.52 mmol) の pyridine (60 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (2.70 g, 0.95 eq), WSC・HCl (4.37 g, 1.3 eq)を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去し、AcOEt (160 mL)で抽出し、10% HCl、10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣を再結晶 (AcOEt-hexane) し、**5g** (3.625 g, 80%)を得た。

***N*-Phthalimido(pent-4-ene)carboxamide (5g)**

Colorless crystals: mp 114–115 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3275, 1800, 1750, 1670, 1510, 1210, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.76–1.90 (m, 2H), 2.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.01 (dd, *J* = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.67–5.88 (m, 1H), 7.72–7.95 (m, 5H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 24.13, 32.80, 32.90, 115.62, 123.87, 129.85, 134.57, 137.39, 165.06, 171.51; EIMS *m/z* (%) 258 (M⁺, 2), 162 (100), 104 (27), 69 (18). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₃: C, 65.11; H, 5.46; N, 10.85. Found: C, 65.20; H, 5.35; N, 10.82.

***N*-Phthalimido(1-methylcyclopent-2-ene)carboxamide (5h)の合成**

Cyclopent-2-ene-1-acetic acid (2.000 g, 15.85 mol) の pyridine (60 mL) 溶液に、*N*-aminophthalimide (2.442 g, 0.95 eq), WSC・HCl (3.950 g, 1.3 eq)を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去し、AcOEt (160 mL)で抽出、10% HCl、10% Na₂CO₃、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣を再結晶 (AcOEt-hexane) し、**5h** (3.798 g, 89%)を得た。

***N*-Phthalimido(1-methylcyclopent-2-ene)carboxamide (5h)**

Colorless crystals: mp 190–192 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3250, 1805, 1750, 1670, 1520, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.47–1.63 (m, 1H), 2.10–2.52 (m, 5H), 3.10–3.23 (m, 1H), 5.74–5.86 (m, 2H), 7.74–7.97 (m, 5H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 29.49, 31.85, 39.90, 42.29, 123.95, 129.98, 132.09, 133.28, 134.67, 165.22, 171.01; EIMS *m/z* (%) 270 (M⁺, 2), 204 (36), 162 (100), 67 (62). Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂O₃: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Found: C, 66.69; H, 5.15; N, 10.34.

***N*-Phthalimido(2-allylphenyl)carboxamide (5i)の合成**

Phthalaldehydic acid (1.000 g, 6.66 mol) の AcOEt 溶液に diazomethane のエーテル溶液を少しずつ滴下し、室温で 10 分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 3) で精製し、methylester を 917 mg (84%)得た。メチルエステル体を Wittig 反応することにより *o*-allylbenzoic acid methyl ester を得た。*o*-Allylbenzoic acid methyl ester (232 mg, 1.432 mmol) のメタノール溶液に 5% NaOH 溶液 20 mL 加え、120°C で 1 時間 reflux した。反応終了後、10% HCl で酸性とし、AcOEt (40 mLx2) で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去した後、残渣の pyridine 溶液に *N*-aminophthalimide (385 mg, 1.5 eq), WSC・HCl (394 mg,

1.3 eq)を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去し、AcOEt (70 mL)で抽出、10% HCl で洗浄し、さらに 10% Na₂CO₃ で洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、シリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2)で精製し **5i** (0.134 g, 32%)を得た。

***N*-Phthalimido(2-allylphenyl)carboxamide (**5i**)**

Colorless crystals: mp 172–174 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3275, 1790, 1720, 1695, 1265, 1210, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 5.44 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 17, 11 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, 0.71 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.76–8.02 (m, 5H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 117.71, 123.97, 126.38, 127.68, 128.15, 129.97, 130.84, 131.39, 133.91, 134.63, 136.86, 164.92, 167.41; EIMS *m/z* (%) 292 (M⁺, 12), 131 (100), 103 (32). Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₂O₃: C, 69.86; H, 4.14; N, 9.58. Found: C, 70.01; H, 3.98; N, 9.58.

Methyl 3-(*N*-Phthalimido)carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (5j**)の合成**

cis-5-norbornene-*endo*-2,3-dicarboxylic anhydride の MeOH 溶液に triethylamine (2.0 eq)を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、MeOH を減圧留去し、10% NaCl で酸性とし、AcOEt (160 mL)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、モノメチルエステル体を得た。次に、モノメチルエステル体の pyridine 溶液に、*N*-aminophthalimide (0.95 eq), WSC·HCl (1.3 eq)を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、pyridine を減圧留去し、10% HCl で酸性とし、AcOEt で抽出、10% Na₂CO₃ で洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣を再結晶 (CH₂Cl₂–hexane) し、**5j** (0.426 g, 35%)を得た。

Methyl 3-(*N*-Phthalimido)carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (5j**)**

Colorless crystals: mp 176–178 °C (CH₂Cl₂–hexane); IR (KBr) 3250, 1800, 1745, 1685, 1210, 885, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (dd, *J* = 31, 8.3 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.20–3.35 (m, 2H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 6.11–6.30 (m, 1H), 6.42–6.62 (m, 1H), 7.66–7.98 (m, 4H), 8.20 (br s); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 19.87, 21.74, 22.33, 23.56, 26.03, 97.99, 104.20, 107.59, 108.73, 111.07, 139.30, 144.98, 147.32; EIMS *m/z* (%) 340 (M⁺, 2), 243 (19), 179 (27), 113 (100). Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₅: C, 63.53; H, 4.74; N, 8.23. Found: C, 63.55; H, 4.52; N, 8.29.

第二節に関する実験

N-Phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (5a) と PIFA との反応

N-Phthalimido(cyclohex-3-ene)carboxamide (5a) (150 mg, 0.555 mmol) の CHCl_3 溶液に PIFA (262 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、6a (371 mg, 97%) を得た。さらに、1a を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 30 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣を氷冷下、 Et_2O : hexane = 1 : 1 で洗浄し 7a (225 mg, 81%) を得た。

7-Oxo-6-phthalimido-6-azabicyclo[3.2.1]octan-4-yl trifluoroacetate (6a)

Colorless oil: IR (neat) 1785, 1730, 1220, 1160, 880, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.77–2.44 (m, 4.3H), 2.55–2.81 (m, 1.7H), 2.83–2.90 (m, 0.3H, CH), 2.96–3.15 (m, 0.7H), 3.93–4.00 (m, 0.3H), 4.07 (t, J = 4.8 Hz, 0.7H), 5.35 (t, J = 4.2 Hz, 0.7H), 5.61–5.70 (m, 0.3H), 7.78–7.98 (m, 4H); EIMS m/z (%) 382 (M^+ , 100), 268 (30). HR-EIMS for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$. 382.0777. Found. 382.0778.

4-Hydroxy-6-phthalimido-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-one (7a)

Colorless crystals: mp 247–250 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3370, 1800, 1740, 1700, 1680, 1375, 880, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.40–2.00 (m, 3.5H), 2.11–2.33 (m, 2H), 2.43–2.65 (m, 1.5H), 3.73–3.85 (m, 1H), 3.92–4.03 (m, 0.64H), 4.30–4.39 (m, 0.36H), 5.07 (d, J = 4.3 Hz, 0.65H), 5.32 (d, J = 4.3 Hz, 0.35H), 7.89–8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 19.41, 21.59, 23.63, 26.21, 30.16, 33.36, 61.54, 61.63, 63.15, 66.09, 123.55, 123.57, 129.21, 129.27, 135.04, 135.09, 164.34, 164.59, 172.28, 173.40; EIMS m/z (%) 286 (M^+ , 95), 148 (100), 130 (52). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.78. Found: C, 62.86; H, 4.90; N, 9.77.

第三節及び第四節に関する実験

N-Phthalimido(prop-2-ene)carboxamide (5b) と PIFA との反応

N-Phthalimido(prop-2-ene)carboxamide (5b) (150 mg, 0.652 mmol) の CHCl_3 溶液に、PIFA (364 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、6b (125 mg, 56%) を得た。さらに 6b を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 10 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (acetone : toluene = 1 : 1) で精製し、7b (25 mg, 28%) を得た。

2-Oxo-1-phthalimidopyrrolidin-4-yl trifluoroacetate (6b)

Crystals: mp 169.5–173 °C; IR (KBr) 1790, 1730, 1220, 1160, 1130, 875, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.82 (dd, J = 19, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 19, 7.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11, 6.1 Hz, 1H), 5.65–5.76 (m, 1H), 7.78–8.00 (m, 4H); EIMS m/z (%) 342 (M^+ , 1), 228 (100), 175 (34), 130 (34), 104 (51); FABMS m/z (%) 343 ($[M + H]^+$, 100).

4-Hydroxymethyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7b)

Colorless crystals: mp 205–207 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3450, 1800, 1730, 1700, 1380, 1235, 880, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (dd, J = 17.6, 2.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 4.43–4.60 (m, 1H), 5.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.88–8.09 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 37.74, 56.22, 61.60, 123.43, 123.48, 129.05, 129.23, 134.94, 135.00, 163.80, 163.88, 171.13; EIMS m/z (%) 246 (M^+ , 2), 228 (100), 175 (83), 148 (46), 130 (73), 104 (38), 76 (38). Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 58.54; H, 4.09; N, 11.38. Found: C, 58.50; H, 3.97; N, 11.28.

N-Phthalimido(but-3-ene)carboxamide (5c) と PIFA との反応

N-Phthalimido(but-3-ene)carboxamide (5c) (150 mg, 0.614 mmol) の CHCl_3 溶液に、PIFA (343 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、6c および 6c' (201 mg, 92%) を得た。さらに 6c および 6c' を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 10 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (acetone : toluene = 1 : 2) で精製し、7c および 7c' (112 mg, 76%) を得た。同様に反応をおこない、*N*-Phthalimido(2-methyl-but-3-ene)carboxamide (5d) から 6d および 6d' (200 mg, 93%)、さらに加水分解をして 7d および 7d' (124 mg, 84%)、*N*-Phthalimido(1-methyl-but-3-ene)carboxamide (5e) から 6e および 6e' (193 mg, 90%)、さらに加水分解をして 7e および 7e' (174 mg, 85%)、*N*-Phthalimido(2,2-dimethyl-but-3-ene)carboxamide (5f) から 6f (208 mg, 98%)、さらに

加水分解をして **7f** (119 mg, 76%)を得た。

6c, 6c' (five-membered ring compounds and six-membered ring compounds mixture)

Colorless crystals: mp 92–131 °C; IR (KBr) 1795, 1740, 1720, 1685, 1210, 1175, 880, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.00–2.19 (m, 0.75H), 2.30–2.44 (m, 0.40H), 2.46–2.96 (m, 2.85H), 3.91 (dd, $J = 13$, 3.0 Hz, 0.2H), 4.13 (dd, $J = 13$, 3.0 Hz, 0.2H), 4.25–4.47 (m, 1.4H), 4.59 (dd, $J = 11$, 2.3 Hz, 0.7H), 5.49–5.58 (m, 0.2H), 7.76–7.98 (m, 4H); EIMS m/z (%) 356 (M^+ , 1), 337 (4), 242 (100), 201 (67), 130 (33).

5-Hydroxymethyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7c)

Colorless crystals: mp 179–182 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3420, 1800, 1740, 1695, 1375, 880, 715 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.26–2.48 (m, 2H, CH_2), 2.50–2.79 (m, 2H, CH_2), 3.38 (dd, $J = 11$, 3.2 Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 13$, 1.6 Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.90–4.03 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 19.32, 27.94, 60.47, 61.27, 124.18, 124.25, 129.62, 129.77, 134.90, 135.11, 164.10, 167.17, 173.20; EIMS m/z (%) 260 (M^+ , 1), 242 (11), 229 (100), 201 (93). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.00; H, 4.65; N, 10.76. Found: C, 59.85; H, 4.63; N, 10.73.

5-Hydroxy-1-phthalimidopiperidin-2-one (7c')

Colorless crystals: mp 245–247 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3400, 1800, 1740, 1690, 1220, 1120, 1085, 885, 715 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2.09–2.27 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.62 (dt, $J = 18$, 5.3 Hz, 1H), 2.80–2.98 (m, 1H), 3.66 (ddd, $J = 11$, 3.7, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 11$, 3.7 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 7.76–7.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 27.51, 28.02, 57.62, 62.44, 123.55, 123.57, 129.26, 129.34, 135.06, 135.10, 164.10, 164.29, 167.34; EIMS m/z (%) 260 (M^+ , 6), 242 (17), 229 (33), 201 (22), 175 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.00; H, 4.65; N, 10.76. Found: C, 59.81; H, 4.48; N, 10.54.

6d, 6d' (five-membered ring compounds and six-membered ring compounds mixture)

Colorless crystals: mp 102–149 °C; IR (KBr) 1800, 1745, 1720, 1215, 1170, 880, 715 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.12–1.45 (m, 3H), 2.18–3.13 (m, 3.3H), 3.46–4.02 (m, 0.6H), 4.08–4.24 (m, 0.5H), 4.34–4.49 (m, 0.7H), 4.64 (td, $J = 12.0$, 3.0 Hz, 0.8H), 5.24–5.32 (m, 0.1H), 7.74–7.98 (m, 4H); EIMS m/z (%) 370 (M^+ , 1), 256 (100), 243 (72), 215 (41).

cis-5-Hydroxymethyl-4-methyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7d-1)

Colorless crystals: mp 164–165 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3520, 3460, 2970, 1795, 1750, 1730, 1705, 1360, 1225, 1075, 880, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.88–2.99 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 10$, 4.2 Hz, 1H), 3.68–3.83 (m, 3H), 7.81–7.86 (m, 2H), 7.91–7.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 14.92, 29.43, 36.30, 59.32, 64.08, 124.16, 124.24, 129.57, 129.85, 134.88, 125.12, 164.45, 167.15, 172.83; EIMS m/z (%) 274 (M^+ , 0.2), 256 (5), 243 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.44; H, 4.94; N, 10.18.

***trans*-5-Hydroxymethyl-4-methyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7d-2)**

Colorless crystals: mp 163–164.5 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3480, 1795, 1720, 1470, 1240, 1070, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.24 (dd, *J* = 17, 6.2 Hz, 1H), 2.76 (dq *J* = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.48 (dt, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 13, 12, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 14, 3.6, 2.1 Hz, 1H), 7.79–7.87 (m, 2H), 7.89–7.97 (m, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 19.26, 27.04, 36.44, 59.55, 68.05, 124.16, 124.24, 129.63, 129.72, 134.89, 135.09, 163.94, 167.17, 172.87; EIMS *m/z* (%) 274 (M⁺, 0.1), 256 (5), 243 (100), 215 (32). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₄: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.42; H, 5.01; N, 10.19.

5-Hydroxy-4-methyl-1-phthalimidopiperidin-2-one (7d') (*cis* and *trans* mixture)

Colorless crystals: mp 229–232 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3350, 1795, 1745, 1660, 1220, 1090, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.97–2.07 (m, 2H), 2.22–2.96 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.90–4.03 (m, 2H), 7.76–7.93 (m, 4H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.72, 33.44, 35.23, 55.54, 67.41, 123.52, 129.25, 129.31, 135.02, 164.10, 164.23, 167.10; EIMS *m/z* (%) 274 (M⁺, 4), 256 (12), 175 (100), 148 (17). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₄: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.33; H, 4.95; N, 10.21.

6e, 6e' (five-membered ring compounds and six-membered ring compounds mixture)

Colorless crystals: mp 128–156 °C; IR (KBr) 1795, 1740, 1720, 1680, 1210, 1160, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.32–1.45 (m, 3H), 1.57–1.76 (m, 0.6H), 2.03–3.06 (m, 2.7H), 3.86–4.18 (m, 0.3H), 4.18–4.47 (m, 1.5H), 4.52–4.63 (m, 0.8H), 5.50–5.61 (m, 0.1H), 7.74–7.98 (m, 4H); EIMS *m/z* (%) 370 (M⁺, 1), 256 (100), 243 (38), 215 (45).

5-Hydroxymethyl-3-methyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7e) (*cis* and *trans* mixture)

Colorless crystals: mp 141–148 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3450, 1795, 1740, 1705, 1225, 885, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.5H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2.5H), 2.00–2.15 (m, 1H), 2.36–2.59 (m, 1H), 2.69–2.90 (m, 1H), 3.30 (dd, *J* = 12, 2.6 Hz, 0.7H), 3.38 (dd, *J* = 12, 3.2 Hz, 0.3H), 3.50–3.61 (m, 1H), 3.73–3.80 (m, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.80–7.96 (m, 4H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 16.12, 17.05, 27.18, 29.03, 33.82, 34.22, 59.12, 59.25, 59.88, 61.72, 124.16, 124.22, 129.66, 129.72, 134.89, 135.07, 163.96, 167.24, 175.96; EIMS *m/z* (%) 274 (M⁺, 1), 256 (10), 243 (100), 215 (56). Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₂O₄: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.38; H, 5.07; N, 10.13.

5-Hydroxy-3-methyl-1-phthalimidopiperidin-2-one (7e') (*cis* and *trans* mixture)

Colorless crystals: mp 229–232 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3440, 1790, 1740, 1680, 1650, 1210, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.21–1.41 (m, 3H), 1.75–2.10 (m, 1.27H), 2.16–2.30 (m, 0.63H), 2.35–2.47 (m, 0.38H), 2.57–2.93 (m, 1.14H), 2.96–3.13 (m, 0.60H), 3.60–3.72 (m, 0.95H), 3.95 (ddd, *J* = 12.1, 4.7, 1.0 Hz, 0.35H), 4.05 (dd, *J* = 12.1, 4.7 Hz, 0.57H), 4.39 (br s, 0.9H), 7.73–7.98 (m,

4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 16.69, 16.78, 31.79, 34.15, 36.10, 38.58, 57.97, 58.85, 63.43, 64.69, 123.87, 123.93, 123.96, 129.79, 129.85, 129.88, 129.99, 134.64, 134.74, 164.60, 164.81, 165.12, 171.20, 171.45; EIMS m/z (%) 274 (M^+ , 6), 256 (9), 175 (100), 130 (26). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.36; H, 4.90; N, 10.05.

4,4-Dimethyl-2-oxo-1-phthalimidopyrrolidin-2-ylmethyl trifluoroacetate (6f)

Colorless crystals: mp 114–118.5 °C; IR (KBr) 2970, 1795, 1750, 1710, 1370, 1300, 1210, 1150, 880, 720, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.48 (q, J = 17.5 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12, 6.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12, 2.6 Hz, 1H), 7.77–7.99 (m, 4H); EIMS m/z (%) 384 (M^+ , 1), 270 (100), 257 (50), 229 (13), 148 (17.8), 130 (19.9).

5-Hydroxymethyl-4,4-dimethyl-1-phthalimidopyrrolidin-2-one (7f)

Colorless crystals: mp 143–144 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3510, 2980, 1795, 1740, 1390, 1300, 1210, 1080, 880, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.19 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.30–3.39 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 11, 5.7 Hz, 1H), 3.65–3.88 (m, 2H), 7.78–8.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ 23.41, 30.63, 35.33, 43.28, 59.73, 70.51, 124.11, 124.21, 129.61, 129.87, 134.85, 135.09, 164.41, 167.13, 172.33; EIMS m/z (%) 288 (M^+ , 0.2), 257 (100), 229 (16), 148 (22), 130 (23). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72. Found: C, 62.47; H, 5.55; N, 9.74.

N-Phthalimido(pent-4-ene)carboxamide (5g) と PIFA との反応

N-Phthalimido(pent-4-ene)carboxamide (5g) (150 mg, 0.581 mmol) の CHCl_3 溶液に、PIFA (325 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 CHCl_3 を減圧し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 7 : 1) で精製し、6g 及び 6g' を得た。さらに、6g, 6g' を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中、60 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (acetone : toluene = 1 : 3) で精製し、7g (29 mg, 18%) 及び 7g' (10 mg, 6.0%) を得た。

6-Hydroxymethyl-1-phthalimidopiperidin-2-one (7g)

Colorless crystals: mp 178–179 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3380, 1790, 1740, 1645, 880, 705 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.81–2.04 (m, 1H), 2.04–2.20 (m, 2H), 2.20–2.42 (m, 1H), 2.48–2.74 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz), 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.72–3.90 (m, 2H), 7.77–7.99 (m, 4H); EIMS m/z 274 (M^+ , 1), 243 (100), 55 (33); FAB/MS m/z (%) 275 ($[\text{M}+1]^+$, 100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.24; H, 5.16; N, 10.11.

6-Hydroxy-1-phthalimidazepan-2-one (7g')

Colorless crystals: mp 190–191.5 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3370, 1790, 1740, 1675, 880, 710 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.75–2.21 (m, 4H), 2.53–2.84 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 3.85

(d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.01–4.14 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.76–7.98 (m, 4H). Anal. Calcd for $C_{14}H_{14}N_2O_4$: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21. Found: C, 61.12; H, 5.08; N, 10.10.

***N*-Phthalimido(1-methyl-cyclopent-2-ene)carboxamide (5h) と PIFA との反応**

N-Phthalimido(1-methyl-cyclopent-2-ene)carboxamide (5h) (150 mg, 0.555 mmol) の $CHCl_3$ 溶液に、PIFA (343 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 $CHCl_3$ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、6h (167 mg, 79%) を得た。さらに 6h を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中、30 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (acetone : toluene = 1 : 2) で精製し、7h 138 mg (87%) を得た。

3-Oxo-2-phthalimido-2-azabicyclo[3.3.0]octan-8-yl trifluoroacetate (6h)

Colorless crystals: mp 203–210 °C; IR (KBr) 1800, 1775, 1740, 1730, 1370, 1220, 1175, 1140, 880, 705 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75 (m, 1H), 2.00–2.54 (m, 4H), 2.90 (dd, $J = 18.3, 10.4$ Hz, 1H), 3.13–3.30 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.28–5.40 (m, 1H), 7.76–8.08 (m, 4H); EIMS m/z (%) 382 (M^+ , 1), 363 (2), 268 (100).

8-Hydroxy-2-phthalimido-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-one (7h)

Colorless crystals: mp 231–233 °C (AcOEt–hexane); IR (KBr) 3370, 1785, 1730, 1695, 1360, 880, 710 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.42 (m, 2H), 1.84–2.20 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 18, 3.5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 18, 11$ Hz, 1H), 2.92–3.13 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.92–8.14 (m, 4H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $DMSO-d_6$) δ 30.90, 31.60, 32.15, 34.15, 70.66, 73.70, 123.88, 124.00, 129.16, 129.33, 135.49, 135.55, 164.54, 164.80, 172.29; EIMS m/z (%) 286 (M^+ , 2), 268 (100), 162 (12), 148 (44), 104 (46), 76 (39). Anal. Calcd for $C_{15}H_{14}N_2O_4$: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79. Found: C, 62.87; H, 4.81; N, 9.68.

***N*-Phthalimido(2-allylphenyl)carboxamide (5i) と PIFA との反応**

N-Phthalimido(2-allylphenyl)carboxamide (5i) (150 mg, 0.514 mmol) の $CHCl_3$ 溶液に、PIFA (343 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、 $CHCl_3$ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : Hexane = 1 : 1) で精製し、6i (125 mg, 60%) および 6i' (71 mg, 34%) を得た。さらに 6i を AcOH : THF : H_2O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 15 分間 70 °C で反応した。反応終了後、AcOEt で抽出、 H_2O 、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 3 : 1) で精製し、7i (79 mg, 83%) を得た。

1-Oxo-*N*-phthalimido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl trifluoroacetate (6i)

Colorless crystals: mp 156–167 °C; IR (KBr) 1795, 1740, 1730, 1230, 880, 710 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (dd, $J = 12, 7.8$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 12, 4.0$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz,

1H), 7.50–8.08 (m, 8H); EIMS m/z (%) 404 (M⁺, 0.1), 385 (2), 290 (100), 277 (66).

1-Phthalimido-1H-quinolin-2-one (6i')

Colorless crystals: mp 221–225 °C (AcOEt); IR (KBr) 1800, 1740, 1680, 1630, 1385, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45–8.68 (m, 2H), 8.73–8.95 (m, 4H), 9.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (67.8 MHz, Acetone-*d*₆) δ 107.14, 124.68, 126.47, 127.53, 128.15, 128.39, 130.72, 133.64, 134.21, 136.08, 137.97, 159.56, 164.78; EIMS m/z (%) 290 (M⁺, 91), 246 (100), 218 (15), 104 (35). Anal. Calcd for C₁₇H₁₀N₂O₃: C, 70.34; H, 3.47; N, 9.65. Found: C, 70.11; H, 3.42; N, 9.50.

4-Hydroxy-1-phthalimido-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (7i)

Colorless crystals: mp 215–218 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05–4.23 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80–8.07 (m, 5H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 60.45, 63.66, 122.39, 124.25, 124.35, 124.49, 128.75, 129.17, 129.83, 129.87, 133.12, 134.99, 135.18, 142.00; 164.49, 166.12, 167.16; EIMS m/z (%) 308 (M⁺, 0.3), 278 (100). Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₂O₄: C, 66.23; H, 3.92; N, 9.09. Found: C, 66.07; H, 3.85; N, 8.94.

Methyl 3-(*N*-phthalimido)carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (5j) と PIFA との反応

Methyl 3-(*N*-phthalimido)carbamoylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (5j) (150 mg, 0.441 mmol) の CHCl₃ 溶液に、PIFA (246 mg, 1.3 eq) を加え、30 分間 reflux した。反応終了後、CHCl₃ を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 7 : 1) で精製し、6j (120 mg, 60%) および 6j' (36 mg, 18%) を得た。さらに 6j を AcOH : THF : H₂O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 30 分間 70 °C で、6j' を AcOH : THF : H₂O = 3 : 1 : 1 の溶液中で 60 分間 70 °C で反応した。反応終了後、それぞれ AcOEt で抽出、H₂O、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (acetone : toluene = 3 : 1) で精製し、7j (81 mg, 68%) を得た。

Methyl-2(*endo*)-trifluoroacetoxy-5-oxo-4-phthalimido-4-azabicyclo[4.2.1,0^{3,7}]nonane-9-carboxylate (6j)

Oil: IR (IR card) 1780, 1840, 1360, 1220, 1160, 880, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.64–1.85 (m, 1H), 2.08 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 12, 4.5 Hz, 1H), 3.05–3.15 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 11, 3.6 Hz, 1H), 3.50–3.60 (m, 1H), 3.80–3.92 (m, 4H), 5.58 (br s, 1H), 7.74–7.98 (m, 4H); EIMS m/z (%) 452 (M⁺, 100), 239 (52). HR-EIMS for C₂₀H₁₅N₂O₇F₃ calcd 452.0831, found 452.0834.

Methyl-2(*exo*)-trifluoroacetoxy-5-oxo-4-phthalimido-4-azabicyclo[4.2.1,0^{3,7}]nonane-9-carboxylate (6j')

Oil: IR (IR card) 1785, 1740, 1210, 1170, 880, 720 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.55–1.89 (m, 1H), 2.18 (d, J = 11 Hz, 1H), 2.83–2.98 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 11, 3.5 Hz, 1H), 3.29–3.38 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H); EIMS m/z (%) 452 (M⁺, 92), 267 (85), 239 (100), 113 (78). HR-EIMS for C₂₀H₁₅N₂O₇F₃ calcd 452.0831, found 452.0829.

Methyl-2(*endo*)-hydroxy-5-oxo-4-phthalimido-4-azabicyclo[4.2.1,0⁸]nonane-9-carboxylate (7j)

Colorless crystals: mp 194–196 °C; (AcOEt): IR (KBr) 3510, 1790, 1730, 1695, 880, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.26–2.40 (m, 1H), 2.73–2.92 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 11, 3.9 Hz, 1H), 3.40–3.53 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.59 (br s, 1H), 7.72–7.95 (m, 4H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 32.42, 41.30, 47.52, 48.27, 52.11, 68.80, 72.54, 123.80, 123.93, 129.77, 129.79, 134.57, 134.63, 163.73, 164.29, 170.27, 172.55; EIMS *m/z* (%) 356 (M⁺, 10), 328 (80), 229 (100), 210 (56), 122 (72). Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₈: C, 60.67; H, 4.53; N, 7.86. Found: C, 60.54; H, 4.36; N, 7.64.

第五節に関する実験

NH₂NH₂·H₂Oによる脱phthaloyl基の反応

化合物 **7a** (200 mg, 0.699 mmol) の EtOH (5 mL) 溶液に NH₂NH₂·H₂O (70 mg, 2.5 eq) を加え、100 °C で 30 分間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、結晶を toluene で洗浄した後、母液をシリカゲルショートカラム (AcOEt : MeOH = 5 : 1) で精製し、**8a** (72 mg, 88%) を得た。同様に **7c** 及び **7f** についても行い、**8c** (73 mg, 73%) および **8f** (85 mg, 75%) を得た。

6-Amino-4-hydroxy-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-one (8a)

Colorless crystals: mp 174–177 °C (AcOEt); IR (KBr) 3300, 1650, 1420, 1235, 1085, 1040, 965 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16–1.29 (m, 0.5H), 1.34–1.82 (m, 4.5H), 1.92–2.11 (m, 1H), 2.23 (br s, 0.6H), 2.29 (br s, 0.4H), 3.38–3.52 (m, 1H), 3.89–4.03 (m, 1H), 4.53 (s, 1.3H), 4.75 (s, 0.7H), 4.89 (d, *J* = 4.1 Hz, 0.7H), 5.06 (dd, *J* = 4.1 Hz, 0.3H); ¹³C NMR (67.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.96, 22.10, 23.95, 26.55, 27.55, 33.45, 37.95, 38.58, 61.88, 61.92, 62.07, 66.22, 172.48, 174.33; EIMS *m/z* (%) 156 (M⁺, 100), 140 (85), 122 (25), 84 (88). Anal. Calcd for C₇H₁₂N₂O₂: C, 53.83; H, 7.74; N, 17.94. Found: C, 53.71; H, 7.51; N, 17.72.

1-Amino-5-hydroxymethylpyrrolidin-2-one (8c)

Oil: IR (neat) 3300, 1670, 1420, 1290 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.68–1.83 (m, 1H), 2.01–2.18 (m, 1H), 2.29–2.52 (m, 2H), 3.33 (br s, 1H), 3.60–3.84 (m, 2H), 3.85–3.97 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 18.71, 28.70, 61.40, 62.31, 174.32; EIMS *m/z* (%) 130 (M⁺, 13), 99 (100), 84 (2), 57 (46). HR-EIMS for C₅H₁₀N₂O₃. 130.0742. Found. 130.0748.

1-Amino-5-hydroxymethyl-4,4-dimethylpyrrolidin-2-one (8f)

Yellow crystals: mp 125–127 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 3300, 1680, 1080, 990 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 27, 17 Hz, 2H), 3.36 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 3.42–3.56 (m, 1H), 3.72–3.94 (m, 2H), 4.16 (s, 2H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 23.01, 29.44, 33.70,

44.69, 60.50, 70.98, 174.00; EIMS m/z (%) 158 (M^+ , 9), 127 (100), 111 (1), 85 (69). Anal. Calcd for $C_7H_{14}N_2O_2$: C, 53.15; H, 8.92; N, 17.71. Found: C, 53.26; H, 8.90; N, 17.53.

第七章に関する実験

第一節に関する実験

Phenylamino-isoindole-1,3-dione (9a)の合成

Phenylhydrazine (3.000 g, 27.7 mmol)の DMF 溶液 25 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (7.3 g, 1.2 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9a** (3.463 g, 53%)を得た。

Phenylamino-isoindole-1,3-dione (9a)

mp 189–190 °C (EtOH); IR (KBr) 3325, 1790, 1720, 1610, 1500, 1480, 1460, 1400, 1240, 1200 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.73–6.83 (m, 3H), 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91–7.98 (m, 4H), 8.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, DMSO- d_6) δ 112.15, 119.74, 123.47, 129.04, 129.57, 134.98, 146.81, 166.57; EIMS m/z (%) 238 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}N_2O_2$: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 70.41; H, 4.47; N, 11.70.

2-(2-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9b)の合成

2-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 16.8 mmol)の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.856 g, 1.05 eq)、triethylamine (4.66 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9b** (3.456 g, 75%)を得た。

2-(2-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9b)

mp 228–229 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1720, 1600, 1500, 1480, 1470, 1440, 1400, 1240, 1200 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.78–6.88 (m, 2H), 7.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.93–8.01 (m, 4H), 8.27 (s, 1H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, DMSO- d_6) δ 112.89, 117.20, 120.69, 123.60, 128.50, 129.48, 129.60, 135.12, 142.47, 166.27; EIMS m/z (%) 272 (M^+ , 89). Anal. Calcd for $C_{14}H_9ClN_2O_2$: C, 61.66; H, 3.33; N, 10.27. Found: C, 61.66; H, 3.46; N, 10.26.

2-(4-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9c)の合成

4-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 16.8 mmol)の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.856 g, 1.05 eq)、triethylamine (4.66 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9c** (3.578 g, 78%)を得た。

2-(4-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9c)

mp 190–193 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1720, 1600, 1500, 1480, 1470, 1420, 1400, 1250, 1200 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89–7.99 (m, 4H), 8.72 (s, 1H); EIMS m/z (%) 272 (M^+ , 94). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 61.66; H, 3.33; N, 10.27. Found: C, 61.43; H, 3.45; N, 10.24

2-*p*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9d)の合成

p-Tolylphenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 18.9 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (4.353 g, 1.05 eq)、triethylamine (5.24 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9d** (2.044 g, 43%) を得た。

2-*p*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9d)

mp 199–200 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1740, 1620, 1520, 1460, 1390, 1300, 1250, 1200 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89–7.98 (m, 4H), 8.42 (s, 1H); EIMS m/z (%) 252 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 71.57; H, 4.84; N, 11.09.

2-*o*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9e)の合成

o-Tolylphenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 18.9 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (4.353 g, 1.05 eq)、triethylamine (5.24 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9e** (2.436 g, 51%) を得た。

2-*o*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9e)

mp 193–195 °C (EtOH); IR (KBr) 3400, 1790, 1720, 1600, 1510, 1460, 1470, 1400, 1250, 1200 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.26 (s, 3H), 6.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.92–8.00 (m, 5H); EIMS m/z (%) 252 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 71.52; H, 4.83; N, 11.09.

2-*m*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9f)の合成

m-Tolylphenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 18.9 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.856 g, 1.05 eq)、triethylamine (5.24 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9f** (2.461 g, 52%) を得た。

2-*m*-Tolylamino-isoindole-1,3-dione (9f)

mp 175–177 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1740, 1720, 1620, 1520, 1480, 1400, 1260, 1200 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (s, 3H), 6.52–6.63 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.90–7.98 (m,

4H), 8.50 (s, 1H); EIMS m/z (%) 252 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}N_2O_2$: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 71.58; H, 4.84; N, 11.06.

2-(3-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9g)の合成

m-Chlorophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 16.8 mmol)の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.856 g, 1.05 eq)、triethylamine (4.66 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9g** (2.325 g, 51%)を得た。

2-(3-Chloro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9g)

mp 183–185 °C (EtOH); IR (KBr) 3375, 1790, 1730, 1720, 1690, 1600, 1480, 1430, 1240, 1220 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.69–6.87 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90–8.20 (m, 4H), 8.79 (s, 1H); EIMS m/z (%) 272 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $C_{14}H_9ClN_2O_2$: C, 61.66; H, 3.33; N, 10.27. Found: C, 61.45; H, 3.45; N, 10.46.

2-(4-Methoxy-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9h)の合成

p-Methoxyphenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 17.2 mmol)の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.958 g, 1.05 eq)、triethylamine (4.76 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9h** (2.495 g, 54%)を得た。

2-(4-Methoxy-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9h)

mp 199–200 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1740, 1620, 1520, 1460, 1390, 1300, 1250, 1200 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.35 (s, 3H), 6.74 (q, J = 10.1 Hz, 4H), 7.90–7.97 (m, 4H), 8.29 (s, 1H); EIMS m/z (%) 252 (M^+ , 100). Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}N_2O_2$: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10. Found: C, 71.57; H, 4.84; N, 11.09.

2-(4-Fluoro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9i)の合成

p-Fluorophenylhydrazine hydrochloride (5.000 g 30.8 mmol)の DMF 溶液 60 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (7.088 g, 1.05 eq)、triethylamine (8.54 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °Cで反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 150 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9i** (3.628 g, 46%)を得た。

2-(4-Fluoro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (9i)

mp 192–194 °C (EtOH); IR (KBr) 3450, 1790, 1740, 1660, 1520, 1480, 1420, 1400, 1300, 1220 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.74–6.82 (m, 2H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.89–7.98 (m, 4H), 8.55 (s, 1H); EIMS m/z (%) 256 (M^+ , 100).

4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylamino)-benzonitrile (9j)の合成

p-Cyanophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 17.7 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (4.073 g, 1.05 eq)、triethylamine (4.91 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 400 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9j** (2.678 g, 58%) を得た。

4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylamino)-benzonitrile (**9j**)

mp 269–272 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1800, 1740, 1720, 1620, 1520, 1480, 1420, 1400, 1320, 1270, 1210 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.91–7.99 (m, 4H), 9.30 (s, 1H); EIMS *m/z* (%) 263 (M⁺, 100). Anal. Calcd for C₁₅H₉N₃O₂: C, 68.44; H, 3.45; N, 15.96. Found: C, 68.66; H, 3.58; N, 15.98.

2-(4-Nitro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9k**) の合成

p-Nitrophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 19.6 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (4.511 g, 1.05 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 200 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9k** (3.782 g, 68%) を得た。

2-(4-Nitro-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9k**)

mp 256–259 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1800, 1740, 1720, 1600, 1500, 1480, 1420, 1400, 1340, 1270, 1210 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.92–8.01 (m, 4H), 8.08 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 9.63 (s, 1H); EIMS *m/z* (%) 283 (M⁺, 100). Anal. Calcd for C₁₄H₉N₃O₄: C, 59.37; H, 3.20; N, 14.84. Found: C, 59.53; H, 3.30; N, 14.70.

2-(2-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9l**) の合成

o-Bromophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 13.4 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.089 g, 1.05 eq)、triethylamine (3.72 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 200 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9l** (1.475 g, 35%) を得た。

2-(2-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9l**)

mp 215–216 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1730, 1700, 1600, 1560, 1540, 1500, 1440, 1400, 1350, 1300, 1240, 1200 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.75–6.81 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91–8.00 (m, 4H), 8.05 (s, 1H); EIMS *m/z* (%) 318 (49), 317 (8), 316 (50), 237 (100). Anal. Calcd for C₁₄H₉BrN₂O₂: C, 53.02; H, 2.86; N, 8.83. Found: C, 53.24; H, 2.99; N, 8.80.

2-(3-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9m**) の合成

m-Bromophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 13.4 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.089 g, 1.05 eq)、triethylamine (3.72 ml, 2.0 eq) を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 200 ml で洗浄し析出し

た粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9m** (1.867 g, 44%)を得た。

2-(3-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9m**)

mp 212–214 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1800, 1750, 1740, 1600, 1510, 1480, 1470, 1400, 1300 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.75–7.01 (m, 3H), 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90–7.98 (m, 4H), 8.78 (s, 1H); EIMS m/z (%) 318 (99), 317 (21), 316 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 53.02; H, 2.86; N, 8.83. Found: C, 53.04; H, 2.95; N, 8.76.

2-(4-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9n**)の合成

p-Bromophenylhydrazine hydrochloride (3.000 g 13.4 mmol) の DMF 溶液 40 ml に *N*-carboethoxyphthalimide (3.089 g, 1.05 eq)、triethylamine (3.72 ml, 2.0 eq)を加え、2.5 hr 70 °C で反応させた。反応終了後、反応溶液を氷冷下、水 200 ml で洗浄し析出した粗結晶を吸引ろ過した。風乾後 EtOH で再結晶し、**9n** (1.757 g, 41%)を得た。

2-(4-Bromo-phenylamino)-isoindole-1,3-dione (**9n**)

mp 210–213 °C (EtOH); IR (KBr) 3350, 1790, 1720, 1690, 1600, 1560, 1500, 1470, 1420, 1410, 1310, 1240 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.89–7.99 (m, 4H), 8.74 (s, 1H); EIMS m/z (%) 318 (99), 317 (17), 316 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 53.02; H, 2.86; N, 8.83. Found: C, 53.31; H, 2.93; N, 8.69.

第二節に関する実験

2-(4-Oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10a**)の合成

9a (100 mg, 0.42 mmol)を MeOH 2.5 ml、toluene 2.5 ml に溶解させ PIFA (397 mg, 2.2 eq)を MeOH 2.5 ml、toluene 2.5 ml に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を toluene 60 ml を加え、10 % NaOH 水溶液 30 ml、5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 30 ml、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を 9 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム(hexane : AcOEt = 1 : 1)で精製し、**10a** (74 mg, 71%)を得た。

2-(4-Oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10a**)

Yellow Crystals: mp 226–228 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 1800, 1740, 1660, 1300, 1180 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 7.84–8.02 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, CDCl_3) δ 124.44, 128.56, 130.70, 131.91, 132.89, 135.24, 139.04, 160.28, 163.63, 186.75; EIMS m/z (%) 252 (M^+ , 82). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$: C, 66.67; H, 3.20; N, 11.11. Found: C, 66.93; H, 3.39; N, 10.83.

2-(2-Chloro-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10b**)の合成

9b (100 mg, 0.37 mmol)を MeOH 2.5 ml、toluene 2.5 ml に溶解させ PIFA (350 mg, 2.2 eq)を MeOH 2.5 ml、toluene 2.5 ml に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。

反応終了後、反応溶液を toluene 80 ml を加え、10 % NaOH 水溶液 30 ml、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 30 ml、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**10b** (90 mg, 85%)を得た。

2-(2-Chloro-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10b**)

Yellow Crystals: mp 209-211 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 1800, 1740, 1650, 1380, 1300 cm⁻¹; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 6.49 (dd, *J* = 1.83, 10.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.84-8.02 (m, 4H); ¹³C NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 112.89, 117.20, 120.69, 123.60, 128.50, 129.48, 129.60, 135.12, 142.47, 166.27; EIMS *m/z* (%) 286 (M⁺, 4), 251 (76). Anal. Calcd for C₁₄H₇ClN₂O₃: C, 58.66; H, 2.46; N, 9.77. Found: C, 58.76; H, 2.59; N, 9.73.

9c と PIFA との反応による 10a の合成

9c (100 mg, 0.37 mmol) の MeOH 溶液 7 ml に PIFA (350 mg, 2.2 eq) を加え氷冷下 30 分間反応させた。反応終了後、MeOH を 3 ml まで減圧留去し、残渣を反応溶 AcOEt 80 ml を加え、10 % NaHCO₃ 水溶液 15 ml、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 15 ml、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を 5 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 1) で精製し、**10a** (88 mg, 95%)を得た。

2-(4-Methoxy-4-methyl-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10c**) の合成

9d (100 mg, 0.40 mmol) を MeOH 10 ml に溶解させ PIFA (172 mg, 1.0 eq) を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt) で精製したものを 5 ml まで減圧留去し、シリカゲルカラム (AcOEt : hexane = 1 : 2) で精製し、**10c** (106 mg, 94%)を得た。

2-(4-Methoxy-4-methyl-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10c**)

Yellow Crystals: mp 165-167 °C (AcOEt-hexane); IR (KBr) 1800, 1740, 1720, 1380, 1340, 1300 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 6.33-6.46 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 2.7, 10.8 Hz, 1H), 7.74-7.94 (m, 4H); ¹³C NMR (125.65 MHz, CDCl₃) δ 26.68, 53.04, 73.14, 114.49, 121.01, 123.72, 123.82, 127.92, 129.82, 131.05, 134.46, 144.36, 145.92, 162.34, 164.43; EIMS *m/z* (%) 282 (M⁺, 68), 267 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₄N₂O₃: C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92. Found: C, 67.96; H, 5.05; N, 9.79.

2-(2-Methyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10d**) の合成

9e (100 mg, 0.40 mmol) を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (172 mg, 1.0 eq) を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、析出物を吸引濾過後、母液に AcOEt 60 ml を加え、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 30 ml で抽出、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した。有機層を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (toluene : AcOEt = 4 : 1) で精製し、**10d** (76 mg, 72%)を得た。

2-(2-Methyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (**10d**)

Yellow Crystals: mp 198–199 °C; IR (KBr) 1800, 1730, 1670, 1660, 1580, 1470, 1370, 1350, 1290 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 6.43 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.82–7.86 (m, 2H), 7.95–7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, CDCl_3) δ 18.09, 124.28, 128.76, 130.83, 131.26, 131.45, 135.08, 147.65, 161.72, 162.66, 186.98; EIMS m/z (%) 266 (M^+ , 55), 238 (12), 220 (23). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.67; H, 3.79; N, 10.52. Found: C, 67.79; H, 3.95; N, 10.38.

2-(3-Methyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10e)の合成

9f (100 mg, 0.40 mmol)を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (172 mg, 1.0 eq)を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、AcOEt 60 ml を加え、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 20 ml、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。有機層を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4)で精製し、**10e** (82 mg, 77%)を得た

2-(3-Methyl-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10e)

Yellow Crystals: mp: 196–197 °C; IR (KBr) 1800, 1720, 1650, 1630, 1360, 1300, 1160, 1120, 1100; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 2.5H), 2.11 (s, 0.5H), 6.50 (d, J = 10.1 Hz, 0.2H), 6.67 (d, J = 10.1 Hz, 0.8H), 6.87–6.89 (m, 0.8H), 7.00 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 0.2H), 7.33–7.34 (m, 0.1H), 7.44 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 0.9H), 7.83–7.86 (m, 2H), 7.96–7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, CDCl_3) δ 15.89, 16.54, 124.30, 125.14, 128.06, 130.75, 130.82, 132.10, 132.88, 135.04, 135.08, 138.80, 141.36, 141.60, 161.30, 163.76, 163.84, 187.03, 187.13; EIMS m/z (%) 266 (M^+ , 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67.67; H, 3.79; N, 10.52. Found: C, 67.63; H, 3.92; N, 10.54.

2-(3-Chloro-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10f)の合成

9g (100 mg, 0.37 mmol)を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (350 mg, 2.2 eq)を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4)で精製し、**10f** (82 mg, 77%)を得た

2-(3-Chloro-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10f)

Yellow Crystals: mp 220–222 °C; IR (KBr) 1790, 1730, 1660, 1620, 1580, 1380, 1350, 1300, 1290 cm^{-1} ; EIMS m/z (%) 286 (M^+ , 57), 257 (3), 251 (3), 104 (100).

9h と PIFA との反応による 10a の合成

9h (100 mg, 0.37 mmol)を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (318 mg, 2.0 eq)を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 2 時間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4)で精製し、**10a** (77 mg, 83%)を得た。

9i と PIFA との反応による 10a の合成

9i (100 mg, 0.39 mmol) を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (335 mg, 2.0 eq) を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10a (70 mg, 71%) を得た。

4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylimino)-1-methoxy-cyclohexa-2,5-dienecarbonitrile (10g) の合成

9j (100 mg, 0.38 mmol) を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (327 mg, 2.0 eq) を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10g (62 mg, 56%) を得た。

4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylimino)-1-methoxy-cyclohexa-2,5-dienecarbonitrile (10g)

EIMS m/z (%) 293 (M^+ , 100), 278 (17), 263 (45), 262 (11);

2-(4-Methoxy-4-nitro-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10h) の合成

9k (100 mg, 0.35 mmol) を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (602 mg, 4.0 eq) を MeOH 7 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10h (55 mg, 50%) を得た。

2-(4-Methoxy-4-nitro-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10h)

EIMS m/z 313 (M^+ , 100);

2-(2-Bromo-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10i) の合成

9l (100 mg, 0.32 mmol) を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (165 mg, 1.2 eq) を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10i (76 mg, 72%) を得た。

2-(2-Bromo-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10i)

Yellow Crystals: mp 195–198 °C; IR (KBr) 1800, 1770, 1740, 1580, 1470, 1370, 1290 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (dd, J = 10.1 Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85–7.89 (m, 2H), 7.98–8.01 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.65 MHz, CDCl_3) δ 124.55, 128.90, 130.47, 130.66, 135.37, 136.14, 136.43, 156.58, 163.10, 184.60; FABMS (3-nitrobenzyl alcohol) m/z (%) 333 (38), 332 ($[M + H]^+$, 23), 331 (34); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$: C, 50.78; H, 2.13; N, 8.46. Found: C, 50.68; H, 2.24; N, 8.39.

2-(3-Bromo-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10j)の合成

9m (100 mg, 0.32 mmol)を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (165 mg, 1.2 eq)を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を AcOEt 60 ml を加え、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 30 ml、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した有機層を 3 ml まで減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10j (81 mg, 76%)を得た。

2-(3-Bromo-4-oxo-cyclohexa-2,5-dienylideneamino)-isoindole-1,3-dione (10j)

EIMS m/z 331 (M^+ , 2), 297 (58);

9n と PIFA との反応による 10a の合成

9n (100 mg, 0.32 mmol)を MeOH 5 ml に溶解させ PIFA (165 mg, 1.2 eq)を MeOH 5 ml、に溶解させた溶液を氷冷下滴下し 30 分間反応させた。反応終了後、反応溶液を AcOEt 60 ml を加え、10% Na₂S₂O₃ 水溶液 30 ml、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥した有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラム (AcOEt : toluene = 1 : 4) で精製し、10a (60 mg, 75%)を得た。

文献

- 1) Gassman, P. G.; Hoyda, F.; Dygos, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2716; Gassman, P. G.; Dygos, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4745.
- 2) (a) Bogdal, D. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2679. (b) Abramovitch, R. A.; Jeyaraman, R. In *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V. Ed.; Academic Press: New York: 1984; pp 297-357.
- 3) Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293. Kikugawa, Y.; Kawase, M. *Chem. Lett.* **1990**, 581. Kawase, M.; Kitamura, T.; Kikugawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3394. Kikugawa, Y.; Kawase, M. *Chem. Lett.* **1990**, 581. Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293.
- 4) Misu, Y.; Togo, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1342.; Wardrop, D. J.; Landrie, C. L.; Ortíz, J. A. *Synlett*, **2003**, 1352.; Chang, C. -Y.; Yang, T. -K. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 2081.; Wardrop, D. J.; Burge, M. S.; Zhang, W.; and Ortíz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2587.; Correa, A.; Herrero, M.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I. and SanMartín, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7103.; Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I. and SanMartín, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8273.; Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Hernández, S.; Moreno, I. and SanMartín, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8581.; Romero, A. G.; Darlington, W. H. and McMillan, M. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6582.; Romero, A. G.; Darlington, W. H.; Jacobsen, E. J.; Mickelson, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2361.
- 5) Takeuchi, H.; Koyama, K.; Mitani, M.; Ihara, R.; Uno, T.; Okazaki, Y.; Kai, Y.; Kasai, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 677.
- 6) (a) A. Correa, I. Tellitu, E. Domínguez, and R. SanMartín, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 8316. (b) S. Serena, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, and R. SanMartín, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 6533. (c) S. Serena, I. Tellitu, E. Domínguez, I. Moreno, and R. SanMartín, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3483.
- 7) (a) Remero, A. G.; Darlington, W. H.; Jacobsen, E. J.; Mickelson, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2361. (b) Remero, A. G.; Darlington, W. H.; McMillan, M. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6582. (c) Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2353. (d) Wardrop, D. J.; Basak, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053 and references cited therein. (e) Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Hernández, S.; Moreno, I.; SanMartín, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8581. (f) Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8273. (g) Wardrop, D. J.; Burge, M. S.; Zhang, W.; Ortíz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2587. (h) Correa, A.; Herrero, M.

- T.; Tellitu, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7103.
- (i) Chang, C.-Y.; Yang, T.-K. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2081.
- 8) Aziridinium 中間体だとすると二種の regioisomers が存在しなければならないが、実際は単一の product しか得られていない。
- 9) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733. Reddy, K. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207.
- 10) 山田俊一監修 「薬学生のための有機合成化学」(廣川書店).
- 11) (a) Benoit, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1939**, *6*, 708. (b) Bondavalli, F.; Botta, M.; Bruno, O.; Ciacci, A.; Corelli, F.; Fossa, P.; Lucacchini, A.; Manetti, F.; Martini, C.; Menozzi, G.; Mosti, L.; Ranise, A.; Schenone, S.; Tafi, A.; Trincavelli, M. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4875. (c) Casper, D. M.; Kieser, D.; Blackburn, J. R.; Hitchcock, S. R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 835.
- 12) Wilt, J. W. in "Free Radicals", Vol. 1, Kochi, J. K. Ed., Wiley, New York, N.Y., 1973. p 420.
- 13) Haskins, C. M. and Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 2724.
- 14) Coopey, J. H.; Khan, M. A.; Mosher, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1867.
- 15) Bastable, J. W.; Hobson, J. D. and Riddell, W. D. *C*
- 16) Kruse, C. G.; Broekhof, N. L. J. M. and A. van der Gen. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1725.
- 17) Prata, J. V.; Clemente, D. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Branco, P. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 513.
- 18) (a) Gassman, P. G.; Campbell, G. A. *Chem. Commun.* **1970**, 427. (b) Kokil, P. B.; Patil, S. D.; Ravindranathan, T.; Nair, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 989. (c) Pelter, A.; Elgendy, S. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891. (d) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1385.
- 19) (a) Barret, R.; Daudon, M. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1543. (b) Barret, R.; Daudon, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2133.
- 20) Molander, Gary A.; Brown, Adam R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(26), 9681-9686.
- 21) Brosse, N.; Pinto, M. F.; Gregoire, B.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 3685-3688.
- 22) Dikran, K.; Velichko, T.; Stoyan, P.; Pepa, M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2833-2846.

謝辞

本研究に際し、終始御親切なる御指導、御鞭撻を賜りました齋藤節生教授に心から御礼申し上げます。本研究に際し、御親切なる御鞭撻を賜りました白瀧義明教授、山田紘一教授、菊川靖雄教授に心から御礼申し上げます。実験の進行に際し、御指導、御尽力頂きました坂本武史助教に心から感謝します。元素分析、NMR スペクトル及び MS スペクトルの測定を行って下さいました本学中央機器センターの皆様に厚く御礼申し上げます。

